

A PROPOS  
D'UN CAS DE RACHITISME  
VITAMINO-RÉSISTANT  
HYPOPHOSPHORÉMIQUE

---

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*et soutenue publiquement le 14 Novembre 1961*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François MARTIN

*Externe des Hôpitaux de Lyon*

Né le 8 Mai 1934, à CHAMBÉRY (Savoie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères  
42, quai Gailleton, 42

—  
1961



A PROPOS D'UN CAS DE RACHITISME  
VITAMINO-RESISTANT HYPOPHOSPHOREMIQUE



A PROPOS  
D'UN CAS DE RACHITISME  
VITAMINO-RÉSISTANT  
HYPOPHOSPHORÉMIQUE

---

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

*et soutenue publiquement le 14 Novembre 1961*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

François MARTIN

*Externe des Hôpitaux de Lyon*

Né le 8 Mai 1934, à CHAMBÉRY (Savoie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères  
42, quai Gailleton, 42

—  
1961

# FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

## PERSONNEL DE LA FACULTE

|                       |                                             |
|-----------------------|---------------------------------------------|
| Doyen Honoraire ..... | M. J. LEPINE.                               |
| Doyen .....           | M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut. |
| Assesseur .....       | M. M. LEVRAT.                               |

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY.

## PROFESSEURS

|                                                                    |                               |                                                                  |                |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------|
| Physiologie .....                                                  | MM. HERMANN.                  | Botanique et cryptogamie .....                                   | MM. NETIEN.    |
| Clinique urologique .....                                          | CIBERT                        | Clinique chirurgicale C .....                                    | BERTRAND.      |
| Physique biologique .....                                          | PONTHUS (dét.<br>à Beyrouth). | Chimie analytique pharmaceu-<br>tique .....                      | BADINAND.      |
| Clinique neuro-psychiatrique et<br>hygiène mentale .....           | DECHAUME.                     | Pharmacie et Pharmacologie ..                                    | DREVON.        |
| Thérapeutique chirurgicale et<br>chirurgie opératoire .....        | ROCHET.                       | Médecine légale et déontologie                                   | ROCHE.         |
| Chimie organique et toxicologie ..                                 | CHAMBON.                      | Parasitologie et pathologie<br>exotique .....                    | COUDERT.       |
| Clinique chirurgicale B .....                                      | WERTHEIMER.                   | Clinique oto-rhino-laryngologi-<br>que .....                     | MOUNIER-KUHN.  |
| Clinique médicale B .....                                          | PAUPERT-<br>RAVAULT.          | Clinique ophtalmologique .....                                   | PAUFIQUE.      |
| Clinique et prophylaxie cardio-<br>vasculaires .....               | FROMENT.                      | Clinique de dermatologie, sy-<br>philigraphie et allergologie .. | THIERS.        |
| Clinique médicale C .....                                          | CROIZAT.                      | Clinique de pneumo-phthisiolo-<br>gie .....                      | BRUN.          |
| Chimie biologique et médicale ..                                   | ENSELME.                      | Clinique traumatologique des<br>membres .....                    | CREYSSEL Jean. |
| Clinique chirurgicale A .....                                      | MALLET-GUY.                   | Cancérologie .....                                               | DARGENT.       |
| Clinique chirurgie orthopédique<br>et de chirurgie infantile ..... | GUILLEMINET.                  | Anatomie pathologique .....                                      | GUICHARD.      |
| Pharmacie galénique et ma-<br>tière médicale .....                 | REVOL.                        | Pathologie générale et expéri-<br>mentale .....                  | GIRARD Paul.   |
| Clinique gynécologique .....                                       | POLLOSSON.                    | Anatomie .....                                                   | LATARJET.      |
| Clinique obstétricale .....                                        | PIGAUD.                       | Pathologie chirurgicale .....                                    | PEYCELON.      |
| Médecine du travail .....                                          | BOURRET.                      | Thérapeutique .....                                              | GIRARD Marcel. |
| Clinique médicale A .....                                          | LEVRAT.                       | Pathologie médicale .....                                        | VACHON.        |
| Hygiène et action sanitaire et<br>sociale .....                    | SOHIER.                       | Physio-pathologie des voies<br>respiratoires .....               | GALY.          |
| Clinique stomatologique .....                                      | DUCLOS.                       | Histologie .....                                                 | KEHL.          |
| Clinique médicale et hygiène<br>du premier âge .....               | BERNHEIM.                     | Radiologie .....                                                 | PAPILLON.      |
| Biologie médicale et pharma-<br>codynamie .....                    | JOURDAN.                      | Clinique des maladies infec-<br>tieuses .....                    | JEUNE.         |
|                                                                    |                               | Hydrologie thérapeutique, cli-<br>matologie et écologie sociale  | GONIN.         |
|                                                                    |                               | Bactériologie .....                                              | MONNET.        |

## PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

|                                                  |             |
|--------------------------------------------------|-------------|
| Physique nucléaire appliquée à la médecine ..... | MM. BERGER. |
| Technologie pharmaceutique .....                 | DORCHE.     |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                     |                 |                                 |                       |
|---------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------|
| Obstétrique .....   | MM. BANSSILLON. | Physiologie .....               | MM. CIER J.-François. |
| Parasitologie ..... | ROMAN.          | Physiologie .....               | CHATONNET.            |
| Bactériologie ..... | BERTOYE.        | Pharmacie et pharmacologie ..   | CIER André.           |
|                     |                 | Chimie organique et toxicologie | PERROT Louis.         |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                                  |                 |                                |                  |
|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|
| Anatomie pathologique .....      | MM. FEROLDI.    | Histologie .....               | MM. DUMONT L.-P. |
| Chimie biologique et médicale .. | CREYSSEL Roger. | Parasitologie .....            | GARIN J.-Paul.   |
| Anatomie .....                   | DUROUX Emile.   | Physique .....                 | MORET Robert.    |
| Thérapeutique .....              | BRETTE René.    | Botanique et cryptogamie ..... | ODDOUX Lucien.   |
| Hygiène .....                    | THIVOLET J.     |                                |                  |

## AGREGES EN EXERCICE

|                                |                       |                               |                 |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------|
| Neuro-chirurgie .....          | MM. LECUIRE.          | Stomatologie .....            | MM. FREIDEL Ch. |
| Obstétrique .....              | MATHIEU J.            | Médecine générale .....       | PLAUCHU M.      |
| Orthopédie .....               | MARION Joseph.        | Médecine générale .....       | TRAEGER Jules.  |
| Orthopédeutique médicale ..... | PONT Maurice.         | Pathologie médicale .....     | DEVIC Michel.   |
| Pathologie médicale .....      | VIGNON G.             | Médecine légale .....         | COLIN Marcel.   |
| Pathologie médicale .....      | REVOL Louis.          | Neurologie .....              | GUYOTAT Jean.   |
| Pathologie chirurgicale .....  | TAUBERT<br>de BEAUJEU | Obstétrique .....             | DUMONT M.       |
| Pathologie chirurgicale .....  | GUILLEMIN G.          | Urologie .....                | DURAND L.-N.    |
| Obstétrique .....              | BURTHIAULT R.         | Chirurgie générale .....      | de MOURGUES G.  |
| Pédiatrie, Puériculture .....  | FRANÇOIS René.        | Médecine générale .....       | DESPIERRES Ch.  |
| Médecine générale .....        | GUINET Paul.          | Chirurgie générale .....      | FRANCILLON J.   |
| Pathologie chirurgicale .....  | SAUTOT Jean.          | Médecine du travail .....     | TOLOT François. |
| Chirurgie générale .....       | MARION Pierre.        | Chirurgie générale .....      | SAUBIER E.      |
| Chirurgie générale .....       | MICHAUD Pierre        | Dermatologie .....            | COLOMB Daniel.  |
| O.R.L. ....                    | GIGNOUX M.            | Neurologie, Psychiatrie ..... | SCHOTT B.       |
|                                |                       | Ophtalmologie .....           | BONAMOUR G.     |



## EXAMINATEURS DE LA THESE :

*Président* : M. JEUNE ; *Assesseurs* : MM. BERTOYE,  
J. MARION et LARBRE.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME ET A MA PETITE FLORENCE

A MON PERE ET A MA MERE

A MES FRERES ET SŒURS

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE

*Professeur de Clinique des Maladies infectieuses*

Il nous fait le grand honneur de présider ce jury. Connaissant ses immenses qualités d'enseignant et de praticien, nous l'en remercions tout particulièrement.

AUX MEMBRES DU JURY :

MONSIEUR LE DOCTEUR BERTOYE

*Professeur agrégé*

C'est avec empressement qu'il a  
accepté de faire partie de notre jury.  
Nous lui adressons nos très vifs remer-  
ciements.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MARION

*Professeur agrégé*

Il a été intéressé tout particulière-  
ment par l'observation que nous rap-  
portons. C'est avec plaisir que nous l'as-  
sociions aujourd'hui à nos juges.

MONSIEUR LE DOCTEUR LARBRE

*Professeur agrégé*

Nous le remercions très vivement  
d'avoir accepté de faire partie de ce  
jury.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE DOCTEUR GARDERE

MONSIEUR LE DOCTEUR MATHIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLEMINET

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOUNIER-KUHN

MONSIEUR LE DOCTEUR GAILLARD

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARRAT

C'est lui qui nous a proposé ce travail. Pendant six mois il a été notre maître. Nous avons pu juger l'étendue de sa science et apprécier son dévouement et sa délicatesse. Que cette thèse soit pour nous l'occasion de l'en remercier très sincèrement.

## INTRODUCTION

Beaucoup plus rares que les rachitismes classiques, les rachitismes vitamino-résistants ne sont pourtant pas exceptionnels. Ils posent en général d'intéressants problèmes étio-pathogéniques.

Le problème de la définition même du rachitisme vitamino-résistant n'est pas résolu. La maladie peut présenter de nombreux aspects fort divers. Nous en verrons succinctement le détail dans le chapitre du diagnostic différentiel, mais nous ne traiterons ici que du rachitisme vitamino-résistant hypophosphorémique.

Cette forme de rachitisme fut décrite pour la première fois par Albright, Butler et Bloomberg en 1937. Lussy, en 1946, a fait une revue de la littérature relative à la maladie, depuis la publication d'Albright. Son aspect familial est signalé en 1940 par Christensen.

L'affection se caractérise par un rachitisme hypophosphorémique, avec nanisme, familial ou sporadique, évoluant tout au long de l'enfance, et ne s'améliorant qu'avec un traitement continu de vitamine D, à très fortes doses. De nombreuses théories ont tenté d'en expliquer la pathogénie et de préciser le mode d'action et le besoin de telles quantités de vitamines D. Selon Albright, il s'agit d'un défaut de l'absorption intestinale du calcium : cette théorie explique très bien le rachitisme, mais n'explique pas l'hypophosphorémie que Fanconi attribue à une fuite rénale du phosphore par anomalie tubulaire.

Il n'est rapporté actuellement que peu de cas de rachitisme hypophosphorémique, mais cette affection étant encore mal connue, il est vraisemblable qu'un certain nombre de dystrophies osseuses de l'enfant, considérées comme telles jusqu'à aujourd'hui, étaient en fait des rachitismes vitamino-résistants.

A l'occasion de l'hospitalisation d'un de ces cas en 1955 dans le service de M. le Professeur Jeune à l'Hôpital Debrousse, nous nous proposons de réunir dans cette thèse, les éléments certains et essentiels dont nous disposons à l'heure actuelle, relatifs au rachitisme vitamino-résistant hypophosphorémique.

Au cours de cet exposé, nous nous proposons de respecter le plan suivant :

— Les observations :

- 1) Personnelle ;
- 2) Revue des principales observations publiées depuis 1946.

— La symptomatologie du rachitisme vitamino-résistant :

- 1) Clinique ;
- 2) Radiologique ;
- 3) Biologique.

— Les épreuves biologiques et leur intérêt diagnostic.

— Le diagnostic différentiel.

— L'étiopathogénie.

— Le traitement.



## LES OBSERVATIONS

### I. — Observation personnelle

(Service de M. le Professeur Jeune, Hôpital Debrousse, Lyon)

Michèle C... est née le 5 novembre 1945. Elle pesait à la naissance 3 kg 250. Il n'a été signalé aucun élément pathologique pré- ou néonatal. Son père et sa mère sont en bonne santé, de même que son jeune frère, né en 1952.

Cette enfant fut d'un élevage très facile durant sa première année. Elle marche pratiquement seule à 15 mois. La première poussée dentaire n'a cependant lieu qu'à l'âge de 17 mois.

Les premiers signes cliniques de la maladie n'apparaissent qu'à l'âge de 2 ans 1/2 : les parents amènent alors leur enfant à une consultation où l'on diagnostique un retard de taille et une coxa vara bilatérale. On prescrit immédiatement un traitement par rayons ultra-violets, qui s'avère inefficace.

Cette fillette est alors montrée successivement à plusieurs chirurgiens. En 1952, l'un d'eux pratique à Pen Bron une ostéotomie des tibias. Au retour, on conclut à une achondroplasie, avec coxa vara bilatérale, et de juillet 1954 à juillet 1955, on prescrit un traitement à base d'extrait thyroïdien et d'hormone somatotrope. L'enfant grandit de 5 cms 1/2 en un an. A cette époque on constate l'existence :

- d'un nanisme avec coxa vara ;
- d'une morphologie de type achondroplasique ;
- d'un syndrome radiologique anormal.

L'enfant, âgée de 10 ans, est alors adressée à l'hôpital Debrousse, où elle entre pour la première fois le 16 décembre 1955.

Elle présente :

#### 1° CLINIQUEMENT :

Un nanisme important (taille : 117 cms ; poids : 29 kg 800). Le raccourcissement porte essentiellement sur les segments proximaux des membres qui sont courts, trapus et incurvés. La distance vertex-pubis est approximativement celle d'une enfant de

son âge. Il existe une coxa-vara bilatérale ; les jambes sont très incurvées, « en parenthèses ». La démarche est « cancanante ». Le crâne est très discrètement augmenté de volume, avec un front bombé, une discrète exophtalmie, mais la racine du nez n'est pas écrasée. Le tronc est normalement développé, mais il existe une exagération importante de la lordose lombaire.



M. C. à l'âge de 10 ans.

Du point de vue buccal, on note cependant l'étroitesse du palais, avec position ectopique des deux canines supérieures, et la présence, sur le maxillaire inférieur, de 6 incisives.

Cette enfant est d'une intelligence normale et travaille très bien en classe : pas de retard scolaire.

## 2° RADIOLOGIQUEMENT :

Les radiographies du squelette montrent des troubles morphologiques diffus, prédominant au niveau des membres.

a) Membres supérieurs :

— Humérus courts et épais, avec dystrophie métaphysaire supérieure et élargissement du cartilage de conjugaison ;

— Le coude est peu modifié ;

— Les poignets comportent des lésions métaphysaires des 2 os de l'avant-bras, de type rachitique, avec densification et irrégularités osseuses de type grillagé, tassement du noyau épiphysaire.

Les os du carpe ont un aspect grossier. Les métacarpiens et les phalanges sont normaux.

b) Thorax, colonne vertébrale et bassin :

— Il existe peu de modifications morphologiques. A noter simplement, un épaississement des côtes. Il n'y a pas de dystrophie de la colonne lombaire.

— Le bassin présente un aspect feuilleté des ailes iliaques. On constate une densification des sourcils cotyloïdiens et un épaississement du pubis.

c) Membres inférieurs :

— Coxa vara bilatérale plus accusée à gauche qu'à droite. Épaississement et courbure importante des diaphyses fémorales. Élargissement du col. Irrégularités du cartilage de conjugaison qui prend une direction très oblique en dehors. La corticale interne des fémurs est très épaissie.

— Au niveau des genoux, il existe une dystrophie épiphysaire, avec retard de développement du condyle externe, hypertrophie des plateaux tibiaux ; élargissement en coupe, avec forte console interne des métaphyses tibiales.

— Les tibias sont courts et épais, les corticales internes sont épaissies, avec aspect fissuraire et symétrique, séquelle d'une ostéotomie datant de 3 ans. Il existe un aspect dystrophique identique des extrémités tibiopéronières inférieures, comportant la formation d'une console interne sus-malléolaire.

d) Le crâne est radiologiquement normal.

e) Il n'y a enfin, pas de retard de l'âge osseux.

3° BIOLOGIQUEMENT :

Le bilan biologique pratiqué lors des différents séjours que cette enfant a faits dans le service, nous a montré :

a) Dans le sang :

Calcémie : 75 mg % ;

Phosphorémie : 18 mg % ;

Phosphatases alcalines : 4,6 unités Roberts ;

Protéines : 63 g % ;

Ionogramme entièrement normal ;

Pas d'acidose. Urée normale.

b) *Dans les urines :*

Il n'y avait pas de polyurie.

Phosphaturie : 10 mg/kg/24 heures ;

Calciurie : 1 mg/kg/24 heures ;

Citraturie : 0,33 mg/kg/24 heures.

La clearance à l'urée est normale, de même que les épreuves de dilution-concentration.

Il n'y a jamais eu d'hyperaminoacidurie, et le rapport azote aminé sur azote total, a toujours été normal.

La clearance au phosphore est légèrement augmentée : (C)=28 (rapportée à la surface corporelle de l'enfant).

c) Il n'y avait enfin pas de néphrocalcinose radiologique. Pas de cystinose : examen à la lampe à fente normal.

d) Un bilan phospho-calcique a été pratiqué après dosage du phosphore et du calcium dans l'alimentation et dans les selles marquées au carmin : il a montré une balance positive, mais l'enfant avait déjà reçu à cette époque, de très fortes doses de vitamine D.

4° EVOLUTION :

Lors de son premier séjour à l'hôpital Debrousse, pour des raisons familiales, l'enfant ne reste que 48 heures dans le service. Elle repart chez elle avec un traitement de Néostéron injectable et trois ampoules de Stérogyl 15 (15 mg de vitamine D ou 600 000 unités par ampoule).

L'enfant est réhospitalisée 9 mois plus tard. L'aspect général reste inchangé.

On note cependant :

— un début de puberté normal ;

— la persistance d'une hypophosphorémie cependant remontée à 30 mg ‰ ;

— radiologiquement, on note déjà un aspect de résorption osseuse en zones circonscrites, au niveau des 2 fémurs et des poignets, qui peut faire discuter une réaction d'hyperparathyroïdie, à rapprocher d'une élévation de la calcémie de 75 à 101 mg ‰.

On affirme donc le diagnostic de rachitisme vitamino-résistant, et on prescrit : 1 ampoule de Stérogyl 15 par mois, pour une durée de 6 mois, au bout desquels l'enfant est réhospitalisée.

Au cours de ce troisième séjour, on constate que les lésions radiologiques ne sont pas améliorées par le traitement à la vitamine D, confirmant la résistance du rachitisme.

Pendant 4 mois, un traitement de citrate de soude et acide citrique reste sans effets, si bien qu'on lui adjoint bientôt une ampoule de Stérogyl 15 tous les quinze jours, puis toutes les semaines.

On interrompt ce traitement en avril 1959, pour permettre, au mois de juin, une ostéotomie des tibias. Les suites opératoires sont simples : il n'y a pas d'accidents hypercalcémiques. Le traitement vitaminé est repris en septembre 1959, aux mêmes doses que précédemment.

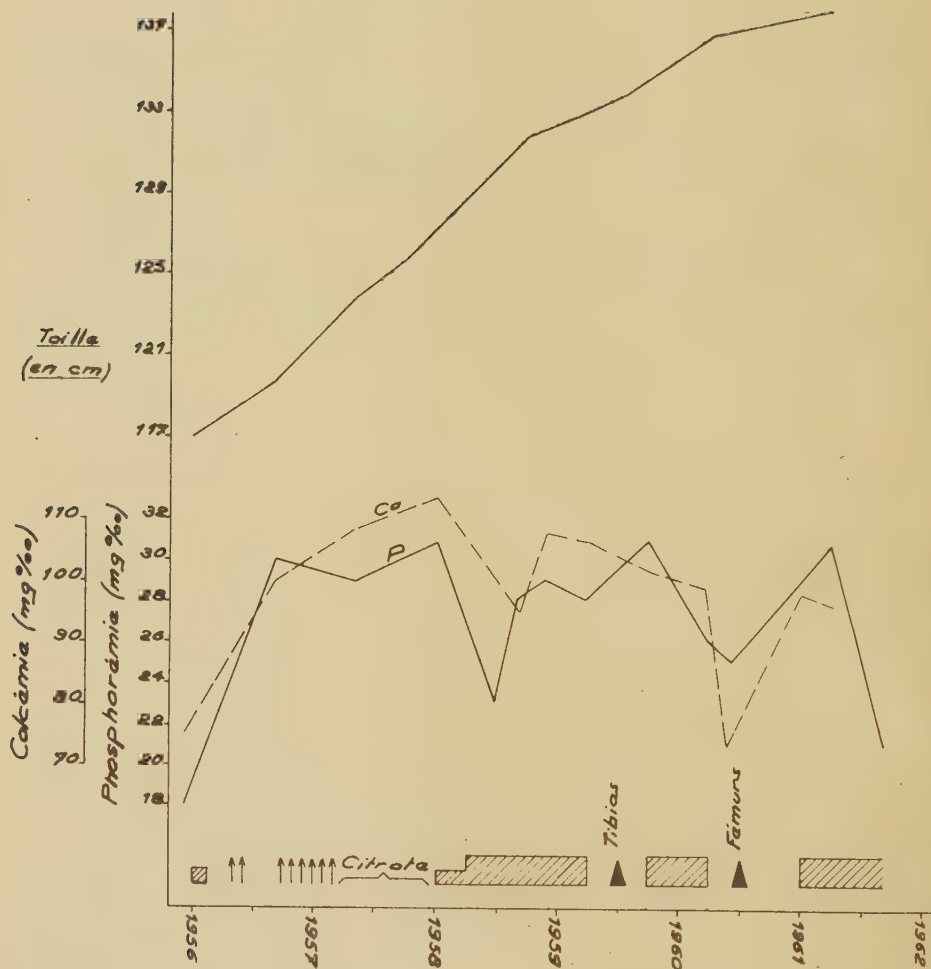
On interrompt à nouveau la vitamine D en avril 1960, pour pratiquer au mois de juillet, une ostéotomie des fémurs. Les suites opératoires sont encore très simples, et on prescrit à nouveau en janvier 1961, une ampoule de Stérogyl 15 par semaine.

Le 6 septembre 1961, l'enfant n'a pas grandi depuis sa dernière consultation (138 cms) ; l'amélioration clinique et radiologique se confirme.

Cette jeune fille marche correctement ; ses résultats scolaires sont toujours excellents, mais la phosphorémie reste à 21 mg %.

Le traitement, l'évolution de la calcémie et de la phosphorémie, ainsi que la courbe de croissance sont rapportés sur le tableau I.

— TABLEAU 1 —



- Traitement -

- Vit. D: ↑ 1 Ampoule
- ▨ 1 Ampoule par quinz.
- ▩ 1 Ampoule par sem.
- ▲ Ostéotomie

## II. — Revue des principales observations publiées depuis 1946

### MAC CUNE. — *Observations 1 et 2.*

Rachitisme résistant au traitement habituel, découvert chez deux jumelles à l'âge de 18 mois.

Après un traitement régulier à la vitamine D, le rachitisme reste modérément sévère avec nanisme, nouures épiphysaires, malformations des membres inférieurs, et surtout une phosphorémie à 15 mg %, à l'âge de 9 ans.

La guérison complète nécessite un traitement de 480.000 unités de vitamine D par jour.

### CHRISTENSEN. — *Observations 3 et 4.*

Rapporte deux cas familiaux :

1° Une femme et ses deux enfants de 15 et 13 ans, présentant tous trois un syndrome clinique et radiologique, évoquant l'ostéochondrodystrophie.

La mère présentait des déformations rachitiques comparables à celles observées habituellement chez l'enfant, et des signes d'ostéomalacie identiques à ceux de l'adulte.

Pour ces trois cas, on obtint quelque amélioration avec des doses allant de 250.000 à 500.000 unités de vitamine D par jour.

2° Rachitisme vitamino-résistant chez un enfant, son frère, sa mère et un frère de la mère.

### BAKWIN et coll. — *Observation 5.*

Garçon dont les premières manifestations cliniques n'apparaissent qu'à 6 ans, sous l'aspect d'une difficulté de la marche. Malgré un traitement de 40.000 unités de vitamine D par jour, et de nombreuses séances d'irradiation UV, on assiste à une progression constante du processus pathologique.

Les examens pratiqués montrent que la concentration sanguine en vitamine D, est 20 fois supérieure au taux normal. La guérison n'est obtenue qu'avec 1.000.000 d'unités de vitamine D par jour. L'arrêt du traitement entraîne immédiatement une récidive. La stabilisation nécessite une dose d'entretien de 440.000 unités par jour.

### FREEMAN et DUNSKY. — *Observation 6.*

Fillette de 3 ans 1/2 qui présentait depuis ses premiers pas, à l'âge de 14 mois, une courbure des membres inférieurs. N'a jamais présenté ni néphrite, ni tétanie. De 2 mois à 2 ans, cette enfant a

reçu le traitement préventif habituel du rachitisme carenciel, à base d'huile de foie de morue.

A 2 ans, institution d'un traitement à la vitamine D. Mais un an 1/2 plus tard, l'état reste inchangé. On trouve une phosphorémie à 26 mg ‰.

Cette enfant a subi une ostéotomie bilatérale des tibias, et il fut nécessaire d'entreprendre un traitement vitaminique D de 150.000 unités par jour pour obtenir une stabilisation.

#### CORBEEL. — *Observation 7.*

Garçon de 5 ans présentant un rachitisme important, malgré l'administration annuelle systématique de 5 ampoules à 15 mg de vitamine D.

L'étude des bilans, outre l'élévation très importante de l'élimination fécale du calcium, montre avant tout l'hypophosphorémie à 20 mg ‰.

L'étude de la fonction rénale ne révèle pas d'anomalie. La mère de l'enfant est atteinte de la même affection.

#### RUPP et SWOBODA. — *Observations 8, 9, 10, 11 et 12.*

Ces auteurs font état, dans leurs publications, de 9 cas de rachitisme vitamino-résistant : 3 femmes et 6 enfants.

L'étude détaillée porte sur 5 cas (2 garçons et 3 filles) âgés de 2, 5, 6, 9 et 11 ans. Tous ces enfants présentent une phosphorémie entre 21 et 29 mg ‰. Les bilans urinaires confirment l'hypocalciurie habituellement constatée. Il n'y avait pas d'hyperphosphaturie. Les clearance phosphatées sont augmentées. La surcharge en phosphates par perfusion intra-veineuse, associée à un traitement de vitamine D, entraîne une élévation de la réabsorption tubulaire du phosphore immédiate, mais de très courte durée, contrairement au rachitisme carenciel.

#### FRASER. — *Observations 13 et 14.*

Comparaison du métabolisme du phosphore chez 3 enfants, dont 2 (âgés de 6 ans) sont atteints de rachitisme vitamino-résistant, et le troisième d'une cystinose.

Ces deux enfants présentent une calcémie normale, une phosphorémie entre 21 et 28 pour le premier, entre 22 et 32 mg ‰ pour le second.

Le test de Howard (perfusion calcique) fut réalisé chez ces deux enfants.

La mère de l'un d'eux, présentait, elle aussi, un rachitisme vitamino-résistant.

DANCASTER et Coll. — *Observations 15, 16, 17, 18 et 19.*

Observation familiale intéressant une mère de 38 ans et ses 4 enfants : 3 garçons de 11, 9 et 7 ans, et une fille de 3 ans.

Tous sont nains, et les premiers signes apparurent à la marche. La mère a subi une ostéotomie à l'âge de 13 ans.

Le laboratoire montre pour ces 5 cas, des phosphorémies comprises entre 18 et 27 mg ‰. Chez les enfants, le taux des phosphatases alcalines va de 22 à 41 unités Bodansky, alors que chez la mère, on trouve un taux de 6,5 unités.

Les auteurs étudient les effets de la vitamine D administrée à doses progressives, sur les métabolismes du calcium et du phosphore, chez deux de ces enfants : un garçon de 11 ans et la fillette âgée de 3 ans.

On constate sous l'effet de très fortes doses de vitamine D (100.000 à 1.000.000 d'unités par jour), une élévation très importante de l'absorption intestinale phospho-calcique, et de la calciurie. La phosphaturie reste pratiquement inchangée. La phosphorémie n'augmente qu'avec des doses de 1.000.000 d'unités par jour, doses qui ne peuvent être administrées que pendant 5 jours. Par contre le taux des phosphatases alcalines s'abaisse sensiblement sous l'effet de la vitamine D.

Le garçon de 11 ans a subi ce traitement à doses progressives puis dégressives, pendant 1 mois (de 100.000 à 1.000.000 d'unités par jour). Il a fallu cependant deux ostéotomies et neuf mois de traitement à 200.000 unités de vitamine D par jour pour obtenir la guérison.

WOOLEY. — *Observation 20.*

Enfant de 25 mois amené en consultation pour un retard de la marche et un retard de taille important. On constate l'existence d'un rachitisme isolé, sans autre anomalie. Le laboratoire montre une calcémie un peu basse à 80 mg ‰ et une hypophosphorémie à 30 mg ‰.

Sept mois de traitement avec 9.000 unités de vitamine D par jour restent sans effet. On institue alors un traitement de 100.000 unités par jour. Au bout de 3 mois, la phosphorémie est remontée à 38 mg ‰. Pendant 2 mois encore, on poursuit le traitement avec sels de calcium et 175.000 unités de vitamine D par jour. La phosphorémie remonte encore à 46 mg ‰, mais les phosphatases alcalines restent élevées à 32 unités Bodansky. Après ces douze mois de traitement, les auteurs obtiennent une amélioration clinique et radiologique.

FANCONI et GIRARDET. — *Observations 21 et 22.*

Publication intéressant une femme de 31 ans et son fils de 2 ans.

1) LA MÈRE :

Avait présenté un retard de la marche. Apparition dans l'enfance, d'une fracture spontanée des 2 jambes. Actuellement, la taille est de 156 cms, et cette femme présente les déformations cliniques et radiologiques habituellement observées au cours du rachitisme vitamino-résistant.

La phosphorémie très basse, oscille entre 11 et 17 mg  $\%$ . La phosphaturie est de 12 mg/kg/24 heures, la calciurie de 27 mg/kg/24 heures.

2) S..., AGÉ DE 2 ANS :

A la naissance, pesait 4 kgs et mesurait 52 cms. A 18 mois, la marche est très difficile, malgré l'administration systématique, pendant la première année, de trois ampoules de 600.000 unités de vitamine D. A cette époque, cliniquement et radiologiquement, le diagnostic de rachitisme s'impose.

A 26 mois, l'enfant pèse 12,500 kgs et mesure 82 cms. Le laboratoire révèle une phosphorémie à 25 mg  $\%$ , une phosphaturie à 13.46 mg/kg/24 heures, et une calciurie à 0.46 mg/kg/24 heures.

Pendant 2 mois, on institue un traitement avec 2 ampoules de 600.000 unités de vitamine D par semaine, auquel on ajoute bicarbonate et citrate de soude, et chaque jour, une séance de 25 minutes d'irradiation UV. Puis pendant 4 mois, prescription de 600.000 unités de vitamine D par semaine.

A la fin de ce traitement, les auteurs constatent une amélioration radiologique des lésions.

WIMBERG et Coll. — *Observations 23 et 24.*

Deux cas publiés :

1) GARÇON SANS ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

L'affection débute à 20 mois par des déformations squelettiques. Pendant les deux années qui suivent cette constatation, l'enfant reçoit 20.000.000 d'unités de vitamine D qui restent sans effet.

A l'âge de 6 ans, on hospitalise cet enfant qui est très hypotrophique, mais dont l'intellect est parfaitement normal. Il mesure alors 98 cms et pèse 14,200 kgs. Il ne peut pas marcher sans support.

Du point de vue biologique, il n'a été constaté ni amino-acidurie, ni cystinose. La fonction urinaire est normale. Pendant

2 ans, la phosphorémie reste entre 19 et 35 mg ‰, alors que la calcémie est normale. Citrémie : 22 mg ‰.

En 2 mois, cet enfant reçoit 22 millions d'unités de vitamine D. Ce traitement entraîne une nette amélioration radiologique. Pendant les 2 mois suivants, on prescrit 75.000 unités par jour : l'amélioration se confirme. Deux mois plus tard on pratique une ostéotomie bilatérale des tibias. Le traitement à la vitamine D est alors suspendu pendant 10 mois, ce qui entraîne une récurrence. La reprise de la vitamine D est suivie d'une nouvelle amélioration clinique et radiologique.

## 2) JEUNE GARÇON DONT LES PREMIERS SIGNES DE RACHITISME APPARAISSENT A 15 MOIS :

Pendant les 6 mois qui suivent, 3 millions d'unités de vitamine D sont restés sans effet.

A 3 ans, cet enfant est hospitalisé (taille : 85 cms). La phosphorémie est de 20 mg ‰ à l'entrée. La calcémie est normale, mais il existe parallèlement une hypocalciurie et une élévation franche de l'élimination calcique dans les selles. La citrémie est à 26 mg ‰. Cet enfant est mis à la vitamine D : après 100 millions d'unités, la phosphorémie est remontée à 54 mg ‰.

Après 2 ans de traitement, on note une amélioration. Les épreuves appréciant la valeur fonctionnelle rénale étaient normales.

## CARLGREN. — *Observation 25.*

Il s'agit d'un garçon de 4 ans. Son accouchement nécessita une césarienne, car sa mère, porteuse d'un rachitisme sévère et d'une phosphorémie à 28 mg ‰, présentait un bassin rétréci.

Le développement psychomoteur fut normal pendant la première année ; cet enfant avait reçu dès le deuxième mois un traitement anti-rachitique systématique à la vitamine D. Il commence à marcher à 15 mois, mais on constate alors l'existence d'un rachitisme avec jambes arquées. On prescrit alors quelques doses massives de vitamine D et de l'huile de foie de morue : aucun résultat positif n'est obtenu.

L'enfant est hospitalisé à 4 ans ; il mesure 91 cms (retard de 14 cms sur la moyenne) et pèse 16,5 kgs. Mais surtout on trouve au laboratoire, une phosphorémie de 23 mg ‰, avec une calcémie normale de 101 mg ‰. On prescrit alors deux injections intramusculaires de 1.000.000 d'unités de vitamine D, à vingt jours d'intervalle. La phosphorémie remonte à 35 mg ‰. Le mois suivant, l'enfant ne reçoit qu'un traitement à base d'acide citrique et de citrate de soude : on ne constate pendant cette période, aucune amélioration. On reprend alors le traitement à la vitamine D :

500.000 unités par jour pendant 8 jours, puis 1 mois d'arrêt ;  
500.000 unités par jour pendant 15 jours, et 2 mois sans traitement (phosphorémie : 40 mg ‰) ;

Puis à nouveau 500.000 unités par jour pendant 15 jours.

On réhospitalise l'enfant cinq mois plus tard. La phosphorémie est retombée à 32 mg ‰. Nouvelle prescription de 500.000 unités par jour pendant dix jours. On suspend alors tout traitement. Six mois plus tard, la phosphorémie est à 44 mg ‰, mais un an après cette suspension thérapeutique, on assiste à une récurrence clinique et radiologique du rachitisme, bien que le taux du phosphore sanguin se maintienne au chiffre de 44 mg ‰. On reprend le traitement avec 500.000 unités de vitamine D par jour, mais les déformations sont encore très prononcées.

Après deux ans de traitement, l'enfant a grandi de 12 cms.

#### STEENDIJK. — *Observations 26, 27, 28, 29 et 30.*

L'auteur étudie la réabsorption tubulaire du phosphore chez deux garçons (14 et 16 ans), et 3 filles (12, 12 et 4 ans), atteints de rachitisme vitamino-résistant, comparativement à 12 enfants témoins.

Pour les 5 malades, la phosphorémie est toujours comprise entre 25 et 39 mg ‰, alors qu'elle se situe, pour les témoins, entre 44 et 63 mg ‰. Ces cinq enfants avaient reçu, antérieurement, de fortes doses de vitamine D, si bien que les signes cliniques et radiologiques de rachitisme évolutif étaient, soit minimes, soit absents.

Du point de vue métabolique, l'auteur détermine chez tous ces sujets le taux de réabsorption tubulaire des phosphates (TRP). Les chiffres trouvés chez les enfants atteints de rachitisme vitamino-résistant, sont inférieurs à ceux des sujets sains.

Chez 3 des enfants rachitiques, on réalise alors une surcharge phosphatée, et on étudie ses effets sur le TRP et la phosphorémie.

Chez les deux autres, on réalise un blocage de l'absorption intestinale du phosphore (en limitant par ailleurs au maximum la prise orale), par un gel d'alumine. Les effets obtenus sur le TRP et la phosphorémie sont alors comparés aux trois cas précédents.

#### GREGERSEN. — *Observation 31.*

Fille âgée de 8 ans, sans antécédents familiaux. Développement normal pendant la première année. L'enfant présente alors une anorexie discrète, et surtout un arrêt de croissance malgré la prise de 3.500 unités de vitamine D par jour, depuis l'âge de 7 mois.

Hospitalisation à 22 mois : le rachitisme vitamino-résistant est alors typique, avec ses manifestations cliniques, radiologiques et

biologiques (phosphorémie : 22 mg ‰). Pendant 6 mois, l'enfant reçoit chaque jour 300.000 unités de vitamine D, puis 50.000 unités pendant un an. La guérison est pratiquement complète.

Mais cette fillette est revue 5 ans plus tard, sans avoir reçu de vitamine D depuis son dernier séjour hospitalier. Le rachitisme est alors très sévère, avec déformations importantes, démarche « cancanante », nouures épiphysaires, chapelet costal, augmentation du diamètre antéro-postérieur du crâne, quelques troubles de la dentition et un retard de taille de 19 cms.

Elle avait eu également pendant cette période, une fracture spontanée du fémur. Du point de vue radiologique, les signes de rachitisme sont ceux habituellement constatés.

Une biopsie osseuse a été pratiquée au niveau de la métaphyse fémorale ; elle montrait une structure normale de l'os, avec des signes d'ostéomalacie.

La vitamine D est alors prescrite à la dose massive de 600.000 unités de vitamine D par jour pendant quatre mois, traitement qui fut d'ailleurs suspendu momentanément pour effets de surdosage. Puis on réduit la dose à 150.000 unités par jour.

L'auteur étudie en détail l'effet de ce traitement sur le métabolisme phospho-calcique : la phosphorémie oscille entre 22 et 40 mg ‰. Les phosphatases alcalines restent élevées. Les phosphatases acides sont augmentées modérément, sans doute à la suite de l'hyperparathyroïdie secondaire. Mais surtout l'élimination du calcium dans les selles est réduite de plus des 4/5. L'arrêt du traitement montre que la vitamine D a une action prolongée très minime.

#### PEDERSEN. — *Observations 32, 33 et 34.*

Cet auteur a fait en 1951 une très importante communication groupant 25 enfants et 10 adultes. Parmi ces cas, il en détaille trois que nous résumons ci-dessous.

1) *Garçon vu pour la première fois à l'âge de 4 ans*, pour une courbure des membres inférieurs qui était en fait, apparue à la marche.

Sa mère (de même que ses deux sœurs), est de très petite taille : elle a subi 8 ostéotomies dans l'enfance.

Cliniquement, cet enfant présente un rachitisme typique avec dolichocéphalie. Du point de vue radiologique, les lésions sont non moins typiques, avec aspect en nid d'abeilles des métaphyses. Le traitement habituel du rachitisme carenciel reste sans effet. L'enfant entre alors à l'hôpital où il subit une ostéotomie des fémurs puis des tibias. Il s'ensuit une amélioration radiologique des lésions précédemment observées. Le bilan biologique pratiqué signe le rachitisme hypophosphorémique, car si la calcémie

est à 112 mg ‰, la phosphorémie est à 24 mg ‰. Les phosphatases alcalines sont à 28 unités Bodansky.

On prescrit alors de 450.000 à 600.000 unités de vitamine D par jour, pendant 5 semaines. Ce traitement est interrompu pendant 3 semaines pour des signes d'hypercalcémie (néphrocalcinose). On redonne ensuite 600.000 unités par jour pendant 3 semaines, 450.000 unités pendant 4 mois, puis enfin 150.000 unités par jour pour obtenir la guérison.

2) *Fillette hospitalisée pour la première fois à l'âge de 5 ans*, pour un genu varum. Le début de l'affection remonte à l'âge de 16 mois, date des premiers pas.

Chimiquement et radiologiquement, le rachitisme est typique. Cette enfant reçoit 9.000 unités de vitamine D par jour : au bout de 6 mois, on ne note aucune amélioration. On pratique chez cette enfant une ostéotomie fémoro-tibiale. Deux mois et demi plus tard (alors que l'enfant est encore en immobilisation plâtrée), on prescrit 300.000 unités de vitamine D par jour. L'enfant fait une intoxication hypercalcémique ; ces troubles ayant disparu, on donne 9.000 unités de vitamine D par jour, mais au bout de 3 mois, on assiste à une récurrence de l'intoxication. L'enfant est réhospitalisée. On pratique alors un bilan qui montre une calcémie à 108 mg ‰, une phosphorémie à 20 mg ‰ et un taux de phosphatases alcalines à 18 unités Bodansky.

L'enfant reçoit alors :

- 300.000 unités par jour, pendant 15 jours ;
- 500.000 unités par jour, pendant 3 semaines ;
- 300.000 unités par jour pendant 1 semaine (15 jours d'arrêt) ;
- 500.000 unités par jour, pendant 15 jours ;
- 300.000 unités par jour, pendant 1 mois ;
- 200.000 unités par jour avant que la guérison ne survienne.

3) *Fillette vue pour la première fois à l'âge de 3 ans* pour un genu varum ; la déformation est apparue à 17 mois. Cliniquement et radiologiquement, on observe les lésions habituelles du rachitisme vitamino-résistant ; il existe notamment une dolichocéphalie et un aspect grillagé des métaphyses à la radiographie.

Cette enfant a reçu pendant 2 ans, 9.000 unités de vitamine D par jour, sans résultat thérapeutique. Elle est alors hospitalisée et comme les malades précédents, subit une double ostéotomie des fémurs et des tibias. Pendant l'immobilisation plâtrée, elle reçoit elle aussi 300.000 unités de vitamine D par jour, pendant 4 mois, à la suite desquels elle présente des signes d'intoxication malgré une guérison radiologique des lésions. On donne alors 9.000 unités par jour pendant 3 mois. Nouvelle récurrence, nouvelle hospitalisation. Le bilan biologique, révèle une calcémie à 105 mg ‰, une phosphorémie à 21 mg ‰, et des phosphatases alcalines à 15 unités Bodansky. Depuis, cette enfant a reçu

300.000 et même 600.000 unités de vitamine D par jour pendant 5 semaines. Abstention thérapeutique pendant 4 semaines. Reprise pendant 3 semaines à une dose journalière de 500.000 unités : nouvelle intoxication avec calcémie à 116 mg ‰. Cette enfant reçoit alors, après la cessation de l'intolérance, 300.000 unités de vitamine D par jour.

ROYER et Coll. — (*Arch. franç. de péd.*, XVIII, 1, 1961).

Ces auteurs ont publié récemment un article concernant 11 cas de rachitisme vitamino-résistant. Nous n'en ferons qu'un bref rappel.

— OBS. 35 :

Fillette de 10 ans, dont la mère présente elle aussi un rachitisme vitamino-résistant avec hypophosphorémie à 16 mg ‰. Cette enfant avait reçu un traitement préventif de vitamine D pendant la première enfance. Apparition vers l'âge de 2 ans, d'une déformation des membres inférieurs avec douleurs à la marche.

Hospitalisation à l'âge de 8 ans pour une ostéotomie. La taille est de 108 cms (— 11 ‰). Les déformations osseuses importantes sont celles observées habituellement. Radiologiquement, on retrouve les lésions rachitiques avec aspect grillagé. Du point de vue biologique, la calcémie est à 99 mg ‰, la phosphorémie à 24 mg ‰ et les phosphatases alcalines à 21 unités Bodansky. Aucun signe glomérulaire ou tubulaire. Pas de cystinose.

Un traitement avec 300.000 unités et 400.000 unités de vitamine D par jour, n'élève que très difficilement la phosphorémie qui se maintient aux environs de 30 mg ‰.

— OBS 36 :

Jeune fille de 16 ans, sans antécédents familiaux. Le rachitisme se révèle à l'âge de 8 mois, traité par la vitamine D. Mais l'enfant ne marche qu'à 2 ans 1/2, très difficilement d'ailleurs. Les membres inférieurs s'incurvent progressivement malgré 3 ampoules de 600.000 unités de vitamine D.

L'enfant est hospitalisée à 14 ans 1/2 pour une ostéotomie. Les déformations sont celles observées habituellement, de même que les lésions radiologiques. Du point de vue biologique : calcémie : 102 mg ‰ ; phosphorémie : 15 à 24 mg ‰ ; phosphatases alcalines : 8 unités Bodansky ; hypocalciurie à 0,5 mg/kg/24 heures. Pas de trouble de la fonction rénale.

— OBS. 37 :

Garçon de 5 ans 1/2, dont la mère est porteuse d'un rachitisme vitamino-résistant typique (accouchement par césarienne).

Début du rachitisme à l'âge de 1 an, et aggravation malgré 3 ampoules de 600.000 unités de vitamine D. Hospitalisation à l'âge de 3 ans. La taille est de 86 cms. Les signes cliniques et radiologiques sont typiques. La calcémie est à 84 mg ‰, la phosphorémie à 20 mg ‰, les phosphatases alcalines à 15 unités Bodansky. Hypocalciurie très nette. Les fonctions rénales sont normales. Pas de cystinose.

On commence un traitement avec 80.000 puis 200.000 unités de vitamine D par jour, sans amélioration. On porte alors la dose journalière à 300.000 unités. Au bout de 5 mois, la phosphorémie est normale, mais l'enfant présente une hypercalcémie sévère à 195 mg ‰ et une hypercalciurie. On ramène la dose de vitamine D à 80.000 unités par 24 heures, mais la phosphorémie chute à 22 mg ‰. Le passage à 120.000 unités est suivi d'une nouvelle intoxication.

Cependant au bout de 14 mois, l'amélioration se dessine. Après 2 ans de traitement, la phosphorémie est à 30 mg ‰ (avec 200.000 unités de vitamine D par semaine), mais il persiste quelques troubles radiologiques.

— OBS. 38 :

Fillette de 6 ans 1/2, sans antécédents familiaux. Aucun élément pathologique n'est à signaler durant la première année. Les premiers signes cliniques apparaissent à 18 mois, alors que l'enfant fait ses premiers pas, sous la forme d'une incurvation des membres inférieurs. Ces déformations persistent 3 ans, malgré l'administration d'un traitement antirachitique classique.

L'enfant est hospitalisée à l'âge de 4 ans et 10 mois. La taille est de 97 cms. Les signes cliniques habituels sont retrouvés avec une légère hypotomie musculaire. On retrouve également les signes radiologiques classiques, avec une déminéralisation des diaphyses. Biologiquement, calcémie : 99 mg ‰ ; phosphorémie : 25 mg ‰ ; phosphatases alcalines : 27 unités Bodansky ; calciurie : 1 mg/kg/24 heures. Aucun trouble de la fonction rénale.

Pendant un an, cette enfant reçoit de 400 à 600.000 unités de vitamine D par semaine : la phosphorémie reste à 27 mg ‰ au début, mais pour les doses les plus fortes, elle s'élève à 37 mg ‰, s'accompagnant alors d'une hypercalciurie avec calcémie à 112 mg ‰. L'amélioration radiologique est très importante.

— OBS. 39 :

Garçon de 14 ans, dont le père présente un aspect trapu avec une phosphorémie à 21 mg ‰.

Cet enfant ne commence à marcher qu'à l'âge de 20 mois et il présente alors une incurvation des membres inférieurs avec une fontanelle encore largement ouverte. La croissance est très ralentie. A l'âge de 9 ans, on pratique une ostéotomie qui est suivie

d'une augmentation de taille non expliquée par le seul redressement des membres inférieurs.

L'enfant est hospitalisé à 9 ans 1/2 (taille : 110 cms). Déformations faciales avec front bombé, racine du nez aplatie. Incurvation des membres inférieurs et signes classiques de rachitisme. Il n'y a pas d'hypotonie musculaire. Signes radiologiques habituels.

Biologie : calcémie : 89 mg % ; phosphorémie : 20 mg % ; phosphatases alcalines : 19 unités Bodansky. Pas de troubles rénaux.

L'enfant reçoit 200, puis 300.000 unités de vitamine D par jour. Au bout de 6 mois, l'amélioration clinique et radiologique est déjà nette, avec phosphorémie à 31 mg %.

Au bout de 2 ans, l'amélioration se poursuit avec 150.000 unités de vitamine D par jour, mais la phosphorémie est à 21 mg %.

OBS. 40 :

Garçon de 9 ans 1/2, dont la mère présente un rachitisme vitamino-résistant avec phosphorémie à 28 mg %. Accouchement à terme par forceps.

Les premiers signes du rachitisme apparaissent à 6 mois, et jusqu'à l'âge de 4 ans, l'enfant reçoit 600.000 unités de vitamine D tous les 6 mois, sans succès thérapeutique. Il est hospitalisé à l'âge de 9 ans. Il mesure 120 cms. Il présente cliniquement d'importantes déformations rachitiques et une craniosténose.

Radiologiquement, les lésions sont identiques aux cas précédents. Biologiquement : calcémie : 90 mg % ; phosphorémie : 30 mg % ; phosphatases alcalines : 12 unités Bodansky ; hypocalciurie importante. Le reste des investigations biologiques, rénales en particulier, est normal.

— OBS. 41 :

Fillette de 5 ans, sans antécédents familiaux. Rachitisme apparu cliniquement à 15 mois. Un traitement du rachitisme carenciel, entrepris à cette époque, n'entraîne aucune amélioration. A l'âge de 4 ans, on porte le diagnostic de rachitisme vitamino-résistant, et l'enfant reçoit 600.000 unités de vitamine D par semaine. Six mois plus tard, on ne note pas d'amélioration radiologique, et la phosphorémie reste basse à 25 mg %.

Hospitalisation à 4 ans et 9 mois. Taille 95 cms. Rachitisme vitamino-résistant typique, clinique et radiologique.

— OBS. 42 :

Fillette de 6 ans, sans antécédents familiaux. Début clinique du rachitisme à 1 an. Aggravation, malgré un traitement systématique à la vitamine D. A 20 mois, cette enfant ne marche toujours pas.

Hospitalisation à 3 ans 1/2. Taille 85 cms. Rachitisme intense clinique et radiologique. Biologie : calcémie : 98 mg ‰ ; phosphorémie : 25 mg ‰ ; phosphatases alcalines : 18 unités Bodansky.

Pendant 2 mois, administration progressive de vitamine D, jusqu'à 120.000 unités par jour. Amélioration clinique, mais non radiologique.

L'administration de 200.000 unités par jour, pendant 3 mois, entraîne la guérison, la phosphorémie s'élevant à 40 mg ‰. Une intoxication fait interrompre le traitement pendant une année au bout de laquelle la rechute est complète.

— OBS. 43 :

Garçon de 16 ans, sans antécédents familiaux. Les premières manifestations cliniques apparaissent à l'âge de 13 mois, et malgré un traitement habituel du rachitisme carenciel, les lésions s'aggravent.

Hospitalisation à l'âge de 16 ans. Taille 140 cms. Déformations cliniques et lésions radiologiques très importantes. Les examens de laboratoire montrent une calcémie à 93 ‰. Phosphorémie : 18 mg ‰ ; phosphatases alcalines : 7 unités Bodansky.

Au moment de son hospitalisation, l'enfant reçoit depuis 2 mois 200.000 unités de vitamine D par semaine.

— OBS. 44 :

Garçon de 4 ans 1/2, sans antécédents familiaux. Rachitisme découvert à l'âge de 1 an : difficultés des premiers pas, et incurvation des membres inférieurs. Un traitement de 2.000.000 d'unités de vitamine D, associé à des séances d'irradiation U.V., n'apporte aucune amélioration.

Hospitalisation à 3 ans 1/2, avec un rachitisme vitamino-résistant grave, cliniquement et radiologiquement.

Biologie : calcémie : 78 mg ‰ ; phosphorémie : 25 mg ‰ ; phosphatases alcalines : 38 unités Bodansky.

La phosphorémie ne se normalise qu'après 6 mois de traitement à 400.000 unités de vitamine D par semaine.

— OBS. 45 :

Fillette de 5 ans 1/2, n'ayant aucun antécédent familial de rachitisme. Premiers pas à 14 mois, mais à 16 mois la marche est impossible en raison d'un rachitisme. 1.200.000 unités de vitamines D reste sans effet. A 2 ans et 3 mois, l'état est le même, et une nouvelle prescription de 2.800.000 unités en 3 mois, s'accompagne d'un nouvel échec.

Hospitalisation à l'âge de 3 ans. Le rachitisme est considérable cliniquement, avec de grosses lésions radiologiques. Biologie : cal-

cémie : 93 mg ‰ ; phosphorémie : 31 mg ‰ ; phosphatases alcalines : 43 unités Bodansky.

L'enfant reçoit alors 400.000, puis 600.000 unités de vitamine D par semaine. On note une amélioration radiologique au bout de 6 mois, et après un an, la guérison est obtenue.

L'ensemble de ces 46 observations (le n° 46 étant celle que nous publions personnellement) est résumé dans le tableau II.







## SYMPTOMATOLOGIE DU RACHITISME VITAMINO-RESISTANT

### I. — Signes cliniques

L'étude des observations publiées ci-dessus met en évidence la disproportion, pour de nombreux cas, existant entre l'apparition des premiers signes cliniques et l'âge de dépistage du rachitisme vitamino-résistant.

En dehors de quelques cas où les premières manifestations furent observées avant la fin de la première année, la majorité des enfants étudiés ont été amenés la première fois à une consultation médicale, soit pour des difficultés, soit pour un retard de la marche. Il semble donc, du point de vue clinique, qu'il faille fixer le début du rachitisme vitamino-résistant entre 14 et 20 mois. L'âge tardif de diagnostic, fréquemment rencontré, est dû au fait que ces enfants ont été soumis à un traitement curatif du rachitisme carenciel, l'échec thérapeutique faisant la preuve, à plus ou moins longue échéance, de la résistance de l'affection à la vitamine D. Dans plusieurs cas d'ailleurs, ces enfants avaient subi des ostéotomies de redressement, avant que ne soit porté le diagnostic exact : c'est le cas de l'enfant que nous avons personnellement étudié.

Du point de vue morphologique, il est plusieurs points à retenir. Les malades présentent avant tout un retard de taille important, qui va de 5 à 21 % par rapport aux enfants du même âge. Gregersen cite ainsi un enfant de 6 ans présentant un retard de 19 cms. L'enfant dont parle Carlgren mesurait 91 cms à 4 ans et 4 mois. Le chiffre moyen de ce retard semble pouvoir être fixé aux environs de 11 %. Ce nanisme s'accompagne le plus souvent, d'une disproportion entre les différents segments du corps. Nous avons pratiqué, pour le cas qui nous intéresse, des mensurations segmentaires. Il ressort de cette étude, que le retard de taille porte essentiellement sur les segments proximaux des membres inférieurs. Les membres supé-

rieurs sont, eux aussi, raccourcis, les pieds et les mains ont un aspect court et trapu (Fanconi, Royer). Mais la distance vertex-pubis est en général très proche de la normale. Le périmètre crânien est discrètement augmenté.

Les déformations siègent essentiellement sur les membres inférieurs, avec coxa vara importante. Le plus souvent, la déformation se fait en genu varum, donnant un aspect en parenthèses aux membres inférieurs. Quelquefois, il s'agit d'un genu varum avec jambes en X : Mac Cune signale précisément le cas de deux jumelles atteintes de rachitisme vitamino-résistant, dont l'une présentait un genu varum et l'autre un genu valgum. Cet aspect en X est également signalé par Pedersen (n° 33). Les membres supérieurs semblent moins atteints, les courbures sont moins importantes, et en dehors du raccourcissement et de l'aspect particulier, on ne trouve souvent que les classiques nouures épiphysaires au niveau de l'articulation radio-carpienne, nouures d'ailleurs en général très importantes. Les déformations rachitiques du thorax sont rares (Royer, n° 44 ; Fanconi, n° 22), en dehors du « chapelet costal ».

Plus fréquent, semble-t-il, est l'aplatissement du bassin, source de dystocies chez la femme, entraînant soit l'utilisation des forceps, soit la pratique des césariennes, au moment de l'accouchement.

Du point de vue vertébral, les scolioses et l'exagération de la lordose lombaire, source elle aussi de dystocie, sont fréquentes. Les anomalies cranio-faciales sont également très souvent rencontrées : la littérature américaine signale à de nombreuses reprises, le classique « bossing frontal », avec plagiocéphalie, le crâne étant allongé dans le sens antéro-postérieur (Pedersen, nos 32, 33 et 34). Outre le bombement du front, la face présente assez souvent un aspect particulier, avec obliquité antimon-goloïde des fentes palpébrales, hypertélorisme rare, de même qu'un élargissement de la racine du nez. Comme dans notre cas, Fanconi signale l'existence d'une prognathie inférieure avec palais ogival. Gregersen a également observé un retard dentaire (n° 31) et Schmuziger a décrit d'une façon détaillée, les troubles de la dentition dans le rachitisme vitamino-résistant : il constate des troubles importants de la dentine, essentiellement sous forme d'un défaut de calcification de la substance organique. Il s'agit, précise-t-il, de troubles de calcification

interne ; on ne constate pas d'anomalies structurales de l'émail, contrairement à ce que l'on observe dans le rachitisme carenciel.

Royer (n° 40) a pu observer dans sa série de 11 malades, un cas de craniosténose, sans troubles neurologiques. Imerslund en rapporte également 1 cas isolé.

Fanconi (n° 21), Wimberg (n° 23), Gregersen (n° 31), Royer (nos 44 et 45), ont constaté chez ces malades l'existence d'une ou plusieurs fractures spontanées, intéressant soit les os des membres, soit les côtes.

Classiquement, il n'existe pas de troubles du tonus musculaire. Ces sujets ont en général des muscles courts, épais et leur abdomen n'est pas distendu (Carlgren). Cependant, il n'est pas exceptionnel de trouver chez ces enfants, une hypotonie le plus souvent discrète, rarement très importante (Royer, n° 45). Par contre la fatigabilité de ces sujets semble très fréquente, bien qu'il ne soit pas rapporté, sauf exception, de douleurs osseuses ou musculaires, comme on le voit au cours de l'ostéomalacie. Dans aucune des observations que nous avons étudiées, il n'est signalé d'accidents de spasmophilie-tétanie.

Enfin, ces enfants ne présentent pas de retard mental ; ils sont tous d'une intelligence normale, témoin la jeune fille dont nous avons publié l'observation, qui poursuit normalement ses études secondaires.

## II. — Signes radiologiques

Les lésions radiologiques du rachitisme vitamino-résistant sont grossièrement superposables à celles du rachitisme carenciel. Elles peuvent siéger sur tout le squelette, mais sont incontestablement plus évidentes sur les os des membres inférieurs. Cependant, le bassin, le rachis, parfois même le crâne peuvent participer à ces lésions.

Au niveau des diaphyses des os longs, les incurvations sont en général majeures, d'autant plus importantes, semble-t-il, que le traitement intensif à la vitamine D a été entrepris plus tard, témoin notre cas dont le traitement a été commencé à 11 ans, et qui a dû subir 3 ostéotomies correctrices. Les incurvations, à convexité externe généralement, siègent sur les fémurs et les

tibias ; les diaphyses des os du membre supérieur en sont le plus souvent exemptes, mais présentent par contre un aspect irrégulier et bosselé, sans courbure proprement dite. De toute façon, ces diaphyses sont courtes et épaissies dans leur ensemble. En raison probablement des lignes de force ne jouant pas dans le sens habituel, les corticales internes sont toujours très épaissies et très denses, par rapport au reste de l'os qui présente un aspect flou et déminéralisé. Il est parfois permis, à la radiographie, de constater l'existence de fractures spontanées, et rarement, la présence de stries de résorption osseuse, respectant en général la corticale de l'os, stries dites de Looser-Milkman, qui sont peut-être les cicatrices de fractures parcelaires ou minimales, passées inaperçues.

Dans le cas qui nous intéresse, on peut voir au niveau des diaphyses tibiales, la cicatrice de l'ostéotomie pratiquée 3 ans plus tôt : on observe une image linéaire transversale, avec, sur le bord interne de l'os, une petite image kystique englobée dans une corticale très épaissie à ce niveau, et irrégulière sur son bord interne. Cette image radiologique atypique, après un geste chirurgical datant de 3 ans, évoque les stries de Looser-Milkman. (Radio 1).

Les métaphyses présentent, elles aussi, un aspect très particulier. Elles sont élargies, en forme de flacon d'Erlenmeyer ; cet aspect était particulièrement remarquable, dans notre cas, au niveau de l'extrémité supérieure des humérus, qui présentaient un aspect en palette. Ces images dystrophiques sont évidemment retrouvées au niveau des cols fémoraux, qui sont très élargis, les radiographies de hanche confirment l'importance de la coxa vara.

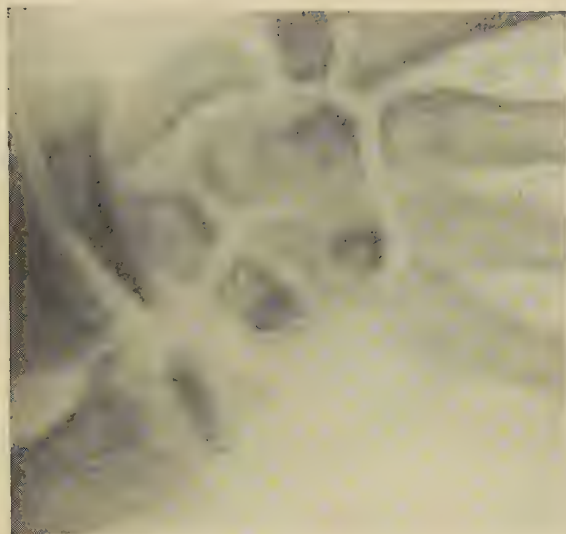
Les métaphyses, inférieure du fémur et supérieure du tibia, présentent également ces anomalies, l'hypertrophie du condyle et du plateau tibial internes faisant suite à l'épaississement de la corticale. La structure elle-même de ces métaphyses, présente radiologiquement un aspect qui semble propre au rachitisme vitamino-résistant. L'os y a une structure géodique, en « nid d'abeille », lui donnant un aspect grillagé sur lequel ont particulièrement insisté Pedersen, Wimberg et Royer.

Il existait enfin, dans notre cas, des images de résorption osseuse, fibrokystiques, au niveau des 2 fémurs et des poignets, qui pouvaient faire discuter une réaction d'hyperparathyroïdie.



RADIOGRAPHIE N° 1

Radiographie des deux jambes montrant la cicatrice de l'ostéotomie datant de 5 ans, et l'aspect grillagé des métaphyses.



RADIOGRAPHIE N° 2

Lésions rachitiques et images de résorption osseuse au niveau du poignet droit.

Wimberg, d'ailleurs, rapporte l'existence d'images identiques au niveau de la métaphyse inférieure tibiale. (Radio 2).

Les épiphyses présentent pratiquement toutes les lésions habituellement observées dans le rachitisme carenciel : aspect frangé de l'extrémité métaphysaire, qui est large, en cupule. Cette cupule se termine parfois sur le bord interne, par des calcifications plus denses, qui seraient, pour Dent et Dancaaster, caractéristiques du rachitisme vitamino-résistant. Les espaces dia-épiphysaires correspondant au cartilage de conjugaison, sont très élargis, principalement au niveau des coudes et des poignets. Les noyaux épiphysaires présentent tous un aspect irrégulier et clair, mais, si l'on en juge sur notre cas, il n'y a pas de retard d'apparition de ces noyaux : l'âge osseux est normal.

Au niveau du thorax, comme dans le rachitisme banal, on observe le classique élargissement de la jonction chondro-costale, avec images en « bouchon de champagne ». Les lésions vertébrales sont moins souvent rapportées : elles peuvent aussi bien être représentées par une condensation qu'une déminéralisation des corps vertébraux, qui sont, soit convexes, soit concaves (Royer, Pedersen). Notre cas personnel ne présentait aucune dystrophie vertébrale. Le bassin semble, lui aussi, être le siège de modifications structurales : les ailes iliaques présentent un aspect laineux, floconneux, avec une trame irrégulière.

La déminéralisation de certaines parties, contraste avec la condensation du pubis, par exemple, et l'alternance, suivant les cas, de ces images, peut faire penser qu'il existe un mouvement du calcium osseux qui n'est pas toujours le même, les zones de densification pouvant varier.

Dans le même ordre d'idée, Fanconi (n° 22) a décrit des images anormales sur les radiographies du crâne, avec densification pariétale et images floues et cotonneuses, au niveau de la selle turcique. Mais en général, le crâne semble indemne de toute lésion radiologique.

Il ressort donc de cette étude, que les lésions radiologiques du rachitisme vitamino-résistant sont très superposables à celles du rachitisme carenciel, mais il semble bien que l'aspect métaphysaire élargi, avec sa structure grillagée, soit assez particulier et assez constant, pour être retenu de façon certaine.

### III. — Signes biologiques

Si les données cliniques et radiologiques fournissent des éléments en faveur du rachitisme vitamino-résistant, il est indiscutable que c'est le laboratoire qui donne la clé du diagnostic.

#### 1) Dans le sang

##### a) *Calcium.*

Le calcémie est en général normale, et se situe le plus souvent entre 90 et 105 mg ‰. Elle est quelquefois abaissée, entre 75 et 90 mg ‰, comme cela s'est produit pour notre cas. Cependant, ce chiffre a très rapidement retrouvé sa valeur normale, et pendant 4 ans ne s'est abaissé qu'une seule fois, alors que le traitement à la vitamine D avait été interrompu depuis 2 mois 1/2, pour permettre une ostéotomie fémorale. Comme nous l'avons signalé plus haut, il n'a d'ailleurs jamais été mentionné d'accidents de tétanie ou de spasmophilie.

##### b) *Phosphore.*

Le taux normal du phosphore sanguin se situe, chez l'enfant, entre 40 et 60 mg ‰, pour s'abaisser plus tard chez l'adulte. Les chiffres rapportés dans les observations de rachitisme vitamino-résistant sont donc tous, sans exception, très inférieurs à la normale, puisqu'ils se situent entre 15 et 31 mg ‰, la majorité des phosphorémies étant comprise entre 20 et 25 mg ‰.

La phosphorémie, bien entendu, avait été évaluée avant tout traitement à la vitamine D. Nous tenterons plus loin d'expliquer la pathogénie de ce trouble métabolique, mais il est aujourd'hui certain que cette baisse importante et persistante, nous le verrons, du taux du phosphore sanguin, représente l'essentiel de cette forme de rachitisme, en ce sens qu'elle caractérise la maladie.

Si les chiffres normaux de l'adulte sont inférieurs à ceux de l'enfant, il n'en demeure pas moins que les valeurs trouvées chez les parents porteurs d'un rachitisme vitamino-résistant

sont, elles aussi, assez nettement abaissées, en dessous de 25 mg ‰. Pedersen, étudiant le cas de 10 adultes, trouve même un chiffre de 5 mg ‰ chez un de ces parents.

Nous étudierons, au moment du traitement, les effets de la vitamine D, sur le chiffre de la phosphorémie, mais dès maintenant nous pouvons dire que ce trouble métabolique est très difficilement réductible, et que si la valeur du phosphore sanguin est un élément précieux pour le diagnostic, son maintien à un taux anormalement bas ne constitue pas un test d'échec thérapeutique.

#### c) *Les phosphatases alcalines.*

Elles sont presque toujours élevées chez ces enfants, se situant pour beaucoup, à une valeur moyenne de 20 unités Bodansky. Mais les chiffres mêmes donnés par Royer montrent combien les variations peuvent être importantes, puisque sur les 11 cas qu'il publie, le taux des phosphatases alcalines va de 7 à 43 unités Bodansky. Les valeurs trouvées chez l'adulte sont toujours beaucoup moins élevées, témoin la publication de Dancaister où les phosphatases alcalines de 4 enfants se situent entre 22,5 et 41,6 unités, alors que leur mère, porteuse elle aussi d'un rachitisme hypophosphorémique, présente un taux de 6,5 unités Bodansky. Dans notre cas, les phosphatases alcalines étaient à 4,6 unités Roberts ; elles sont passées par un maximum de 9,2 unités pour être actuellement à 2 unités Bodansky.

#### d) *Les phosphatases acides.*

Gregersen en a pratiqué le dosage sous traitement vitaminé ; il a trouvé une augmentation de leur taux se situant entre 4 et 7,5 unités Gutman.

Pour tous les cas publiés ci-dessus, le reste de l'examen sanguin a toujours été négatif. L'ionogramme, l'urée oscillant entre 0,25 et 0,30 g ‰, la glycémie, sont toujours normaux. Dancaister, après 11 contrôles successifs, trouve dans le sang : potassium : 3 à 6 mEq/l ; sodium : 150 mEq/l ; chlore : 106 mEq/l ; urée : 0,26 g ‰. Il n'y a jamais d'acidose.

Fanconi a pratiqué une numération et formule sanguines, qui étaient normales. Pas de modification du taux de l'hémoglobine (80 %). Les tests hépatiques n'ont jamais montré d'anomalie.

## 2) Dans les urines

### a) *Calcium.*

De très nombreux auteurs signalent, au cours du rachitisme vitamino-résistant, l'importance de l'hypocalciurie, qui, très souvent, ne dépasse pas 1 mg/kg/jour. Rupp et Swoboda, pour 5 cas personnels, trouvent des chiffres allant de 0,6 à 2,5 mg/kg/24 heures, alors que pour des enfants d'un âge correspondant, Fanconi fixe le taux moyen de la calciurie à 6 mg/kg/24 heures. Tout au long du traitement, la calciurie du cas que nous publions, et qui se situait à 1 mg/kg/jour, n'a jamais dépassé 3,75 mg/kg/jour. Mais Polonowski précise bien, que le mode d'excrétion rénale du calcium est encore mal défini. Un régime alcalin tend à faire éliminer cet élément par voie fécale, alors qu'un régime acidifiant accroît son passage dans l'urine. Quel que soit l'apport alimentaire, on ne peut donc interpréter un taux de calciurie sans tenir compte du taux du calcium fécal qui, précisément, est très élevé dans le rachitisme vitamino-résistant. Le bilan urinaire calcique, s'il confirme l'hypocalciurie, doit donc être suivi d'un bilan calcique dans les selles, si on veut lui attribuer une valeur diagnostique.

### b) *La phosphaturie.*

Elle est le sujet même des discussions pathogéniques, qui tentent d'expliquer le mécanisme du rachitisme vitamino-résistant.

Fanconi fixe le taux normal de la phosphaturie chez l'enfant, entre 13 et 18 mg/kg/jour. Or, pour les 5 cas publiés, Rupp et Swoboda trouvent des chiffres de 18,6, 16,8, 16,6, 20 et 15,1 mg/kg/jour.

Personnellement, en dehors d'un dosage à 24,9 mg/kg/jour, tous nos bilans ont donné des chiffres inférieurs à 18 mg/kg/jour. Lestradet et Royer ont précisé à ce sujet, que l'élimination urinaire des phosphates spontanée sur 24 heures ne peut être considérée comme un bon test d'exploration, car elle dépend trop des facteurs alimentaires et de l'état hormonal parathyroïdien.

Cette épreuve ne peut même être considérée comme valable, chez le même sujet, en raison, d'une part, des variations spontanées physiologiques, d'autre part, du fait des variations de

la filtration glomérulaire. Steendijk a montré qu'à doses égales de phosphates reçues, l'excrétion urinaire de ceux-ci n'a jamais été plus importante dans le rachitisme vitamino-résistant que dans le rachitisme banal. Simplement, la réabsorption tubulaire des phosphates augmente quand l'ingestion en est réduite et elle diminue quand l'absorption orale est augmentée, prenant ainsi une part active à la constance du taux de la phosphorémie (cf. les tests de surcharge phosphatée).

*c) Il n'a, d'autre part, jamais été trouvé d'anomalies rénales.*

Les urographies intra-veineuses qui ont pu être pratiquées, ont toujours été normales. Les auteurs insistent tous, fait important et capital, sur l'absence d'hypéraminoacidurie et de méli-turie.

Ces éléments, joints à l'absence d'acidose rénale, tubulaire ou glomérulaire, aux réponses normales à l'épreuve au chlorure d'ammonium, laissent prévoir que les fonctions tubulaires sont normales.

Il n'a jamais été trouvé de cystinose : les examens à la lampe à fente ont toujours été normaux. Fraser a particulièrement insisté sur ce point, en comparant dans une de ses publications 2 cas de rachitisme vitamino-résistant et un cas de cystinose.

### **3) Dans les selles**

Le fait marquant et essentiel est représenté par l'excrétion extraordinairement élevée du calcium dans les selles, comme pouvaient le laisser prévoir les chiffres de la calciurie. Nous étudierons ce fait plus en détail dans le chapitre suivant, avec les bilans biologiques phosphocalciques.

## **LES EPREUVES BIOLOGIQUES ET LEUR INTERET DIAGNOSTIQUE**

Dans le cadre du rachitisme vitamino-résistant, les investigations poursuivies ont été très nombreuses, pour tenter d'expliquer la nature de la maladie.

### **1) Biopsies osseuses**

Elles ont été pratiquées par Wimberg, Gregersen, Fanconi, au niveau de la jonction chondrocostale, de la métaphyse des os longs. Certains auteurs ont retrouvé des lésions typiques de rachitisme. D'autres, comme Gregersen, ont trouvé une structure normale, avec seulement des lésions d'ostéomalacie. Engferdt a retrouvé des anomalies de structure : la structure osseuse prendrait un aspect en mosaïque, comparable à celui de la maladie de Paget.

De toute façon, on ne peut retenir, à l'heure actuelle, du point de vue histologique, aucun élément pathognomonique en faveur du rachitisme vitamino-résistant.

### **2) Les bilans phosphocalciques**

Comme nous l'avons vu au cours de l'étude de l'excrétion urinaire calcique, il est bien évident que seul un bilan complet peut localiser le trouble essentiel. C'est ce qu'ont fait de nombreux auteurs ayant pris part à l'étude du rachitisme vitamino-résistant. Les méthodes varient peu, et de toute façon les résultats sont toujours les mêmes, à quelques variantes près. De tous ces bilans, parmi lesquels nous citerons ceux de Steendijk, de Gregersen, nous retiendrons, à titre d'exemple, celui de Freeman et Dunskey.

Ces deux auteurs ont fait une étude très approfondie de la balance calcique, chez un enfant de 3 ans 1/2 (Observation n° 6). Ils ont fait cette étude en faisant varier l'administration de la vitamine D, et ils aboutissent aux résultats suivants :

- L'élimination phosphocalcique dans les selles est importante quand le régime est pauvre en vitamine D.

- De fortes doses de vitamine D réduisent cette excrétion fécale du phosphore et du calcium.

- Avec de telles doses, l'excrétion urinaire du calcium est triplée, celle du phosphore n'étant que faiblement augmentée.

- Ces doses massives de vitamine D modifient la proportion préexistante entre le calcium et le phosphore qui étaient retenus, ceci étant dû à une rétention plus importante du calcium. Il s'ensuit une fixation calcique accrue par le tissu osseux qui contient normalement 99 % du calcium : ceci a pour conséquence directe l'amélioration radiologique rapide sous l'effet de fortes doses de vitamine D.

Freeman et Dunsky ont procédé de la façon suivante :

Pendant 6 jours, ils procèdent au dosage du calcium et du phosphore dans les urines et dans les selles, après avoir établi de façon très précise la dose donnée chaque jour dans l'alimentation. Ces dosages sur 6 jours sont répétés trois fois, à plusieurs jours d'intervalle, pour diminuer les causes d'erreurs. Ils établissent ainsi le pourcentage moyen du calcium et du phosphore retenus normalement par l'organisme.

Après une interruption de plusieurs jours, ils répètent la même opération pour 3 périodes de 6 jours, et établissent les pourcentages, après avoir donné chaque jour à l'enfant 100.000 unités de vitamine D.

Si l'on se reporte aux chiffres donnés par ces auteurs, on s'aperçoit que le pourcentage de calcium non éliminé passe de 12,2 à 39 %, celui du phosphore passant de 14,6 à 31,8 %.

Gregersen donne des chiffres encore plus significatifs, car si son premier bilan est pratiqué alors que le malade n'a pas reçu de vitamine D, il pratique le dernier sous 300.000 unités de vitamine D, et à un intervalle de 4 mois, intervalle pendant lequel l'enfant a reçu de très fortes doses de vitamine D (jusqu'à 600.000 unités par jour). Alors qu'au départ il observait une

excrétion fécale supérieure à l'absorption alimentaire, de 324 mg pour le calcium et de 70 mg pour le phosphore, il obtient, après 4 mois de vitamine D, un excédent de 633 mg pour le calcium et de 636 mg pour le phosphore. L'excrétion urinaire du calcium par rapport à son excrétion totale passe de 0,3 à 58 %, celle du phosphore de 42 à 90 %. Fait intéressant, l'auteur signale que l'arrêt momentané du traitement vitaminé fait apparaître aussitôt un surplus phospho-calcique réduit : il semble donc que la vitamine D n'ait un effet qu'extemporané.

Nous voyons donc que ces bilans font apparaître ce que l'hypocalciurie pouvait laisser prévoir, à savoir que le rachitisme vitamino-résistant s'accompagne d'une élimination fécale du phosphore, et surtout du calcium, extraordinairement élevée, et du point de vue thérapeutique, nous voyons le bénéfice qu'apportent de hautes doses de vitamine D, doses qu'il faut cependant maintenir sans discontinuité, leur effet étant peu prolongé.

### 3) Clearance du phosphore

Tous les auteurs ayant étudié le rachitisme vitamino-résistant se sont attachés à montrer que la clearance du phosphore était augmentée. Rupp et Swoboda ont particulièrement insisté sur cette épreuve biologique et ils ont fixé le chiffre moyen chez l'enfant normal, entre 5,8 et 13,8. Or il est certain que cette clearance phosphorée est augmentée dans le rachitisme vitamino-résistant, puisque les 5 cas publiés par ces auteurs présentaient des clearances entre 17,5 et 26,9. Personnellement, notre cas présentait une valeur de 28.

Mais, comme le pensent Lestradet et Royer, cette clearance du phosphore ne peut être considérée comme une épreuve tubulaire rénale. Elle dépend en effet en partie du taux du phosphore sérique, qui est toujours très bas, et élève ainsi artificiellement la valeur de la clearance phosphatée. Steendijk a bien montré qu'à doses reçues égales de phosphates, leur excrétion urinaire n'a jamais été plus importante dans le rachitisme vitamino-résistant que dans le rachitisme carenciel.

Wimberg et Zetterström affirment que l'excrétion des phosphates urinaires dans le rachitisme vitamino-résistant dépend

de la dose reçue per os et peut être, soit augmentée, soit diminuée, sans que la phosphorémie soit modifiée. Ceci fait donc douter d'une anomalie rénale.

#### 4) Taux de réabsorption tubulaire des phosphates (TRP)

Cette épreuve a également pour but de rechercher une anomalie rénale qui pourrait expliquer l'hypophosphorémie. Mais en fait, il s'agit là d'une épreuve parathyroïdienne et tubulaire. Ce facteur varie dans un sens toujours inverse de l'activité parathyroïdienne. De ce phénomène résultent 3 types d'épreuves, qui ont été réalisées dans le rachitisme vitamino-résistant : l'apport de phosphore en très grandes quantités qui augmente la sécrétion parathyroïdienne ; la perfusion calcique qui, au contraire, bloque l'activité de la parathormone ; et le test d'Ellsworth.

##### a) *La surcharge phosphatée.*

Peut être réalisée de différentes façons, soit par une perfusion intra-veineuse de phosphates (Rupp et Swoboda), soit par une surcharge alimentaire comme l'a réalisée Steendijk.

Aux 3 enfants dont il étudie les taux de réabsorption tubulaire, il donne dans la matinée deux fois 15 ml d'une solution de phosphates mono et disodique (1 et 4,6 gr pour 60 ml). Chez ces 3 sujets, il constate une réduction tangible du T.R.P. qui passe de 86,4 à 67,2 %, de 89,2 à 65,2 % et de 75,8 à 51,9 %.

Comme le montrent Rupp et Swoboda, cette réduction du T.R.P. est exagérée par l'injection de 400.000 unités de vitamine D, mais cet effet n'est qu'extemporané.

Par contre, les variations de la phosphorémie ne sont pas les mêmes chez tous : elle augmente chez deux d'entre eux, et reste constante chez le troisième. Steendijk pratique alors l'opération inverse en limitant au maximum la prise orale de phosphates et en supprimant leur absorption intestinale par l'administration d'un gel d'alumine à 5 % : l'excrétion des phosphates devient minima et le T.R.P. atteint ses chiffres les plus hauts. Là encore, la phosphorémie reste constante, comme la calcémie d'ailleurs.

Chez le sujet normal, la réabsorption tubulaire des phosphates augmente quand la dose de phosphore reçue est basse, et

vice-versa. Ainsi, la phosphorémie est maintenue à un taux constant. Chez un sujet atteint de rachitisme vitamino-résistant, une réponse normale du tubule rénal aux changements de doses reçues per os en phosphates, semble donc bien laisser prévoir qu'il n'existe pas de défaut tubulaire intrinsèque.

*b) Les épreuves de perfusion calcique.*

Baylor remarqua la diminution de l'excrétion phosphatée chez l'homme après injection de gluconate de calcium. Howard<sup>\*</sup> employa le premier la perfusion de calcium comme moyen d'étude de la fonction parathyroïdienne. Ses effets sont superposables à ceux obtenus par Steendijk après l'emploi du gel d'alumine. Fanconi, Corbeel ont réalisé ces perfusions calciques chez des enfants atteints de rachitisme vitamino-résistant. Royer, surtout, a pratiqué ces épreuves chez les 11 malades qu'il publie. Ces épreuves sont de deux types : perfusion de gluconate de calcium à 10 %, soit en 3 heures à une dose de 500 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle, soit sur 12 heures à une dose de 1.500 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle. Les résultats sont pratiquement identiques, et on observe :

- une élévation de 15 à 30 mg par litre de la calcémie ;
- la calciurie s'accroît brusquement le jour de la perfusion, et son appréciation permet de déduire la quantité de « calcium fixé » ou mieux, « calcium non uriné » ;
- la phosphorémie augmente en fin de perfusion ;
- une remontée au taux normal du T.R.P.

D'après les résultats numériques, tous les malades de Royer réagissent comme des ostéomalaciques : le pourcentage de « calcium non retrouvé dans les urines » en 24 heures, par rapport au calcium perfusé, est de 63 à 92 % (moyenne : 80 %), alors qu'il a en général, chez des sujets normaux, une moyenne de 55 %. Roch ayant montré avec le calcium marqué (Ca 45), que le calcium retrouvé dans l'urine n'est pas le calcium injecté et que le pourcentage de « calcium non retrouvé dans l'urine » ne correspond pas à la quantité de calcium fixé sur l'os, Royer et ses collaborateurs pensent qu'il est peu vraisemblable que le rachitisme vitamino-résistant soit une maladie primitive du squelette.

Les auteurs admettent que cette perfusion calcique a deux conséquences : d'abord une freination parathyroïdienne, qui a pour preuve la forte remontée du T.R.P. (d'une moyenne de 12 %), ensuite une reprise squelettique phospho-calcique qui est plus discutable ; cependant un argument indirect peut en être donné : le calcium dans l'os est dans un rapport de 2,2 avec le phosphore. Or dans l'épreuve de l'observation n° 40, Royer note que le « calcium fixé » est de 200 mg et le total du phosphore représentant la baisse de la phosphaturie et la chute du phosphore extra-cellulaire est de 107 mg. Ces chiffres correspondent assez bien à ce qu'on peut attendre d'une fixation squelettique.

L'auteur conclut que cette interprétation comporte une part d'hypothèse. Si elle est exacte, cela signifie que la maladie n'est pas rénale et que la baisse du T.R.P. est un phénomène lié à une hyperactivité parathyroïdienne secondaire.

### c) *Test d'Ellsworth.*

Le parathormone inhibant la réabsorption tubulaire des phosphates, en élève l'élimination urinaire. Ellsworth et Howard ont voulu faire de cette élévation de la phosphaturie, après injection de parathormone, un test de souplesse rénale permettant d'évaluer la valeur fonctionnelle des tubules. Dancaster, Fraser, Fanconi ont réalisé cette épreuve.

Fanconi l'a pratiquée deux fois chez le même enfant, à 6 jours d'intervalle. Il pratique deux contrôles de la phosphaturie à 1 heure d'intervalle, puis pratique une injection intra-veineuse de 20 unités de parathormone Lilly. Il réalise ensuite un dosage horaire pendant les 3 heures qui suivent l'injection. Il obtient ainsi une élévation de la phosphaturie de 16,7 % la première fois et 28 % la seconde.

Mais, comme le précise Dancaster lui-même, qui a réalisé cette épreuve, on peut affirmer que tant du point de vue parathyroïdien, que du point de vue rénal, le test d'Ellsworth reste très discutable, en raison des variations de la phosphaturie, de l'activité surtout de la parathormone injectée, les réactions du sujet normal étant elles-mêmes très variables.

5) En conclusion de cette étude, nous ne ferons que mentionner les études faites par Corbeel au phosphore radioactif. Cet

auteur administre du  $P_{32}$  per os. Il constate que la résorption intestinale en est normale, et que la phosphaturie est plus basse que celle d'un sujet témoin, fait que Fanconi avait déjà mentionné.

Cependant, ces épreuves sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions en tirer des conclusions définitives. Il n'en demeure pas moins que les épreuves aux isotopes marqués du phosphore et du calcium (dont il faut cependant signaler la toxicité), pourront être d'un grand secours pour expliquer la pathogénie du rachitisme vitamino-résistant.



## LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous allons voir que si cliniquement — et ce, surtout dans la deuxième enfance — le rachitisme vitamino-résistant peut être confondu avec d'autres affections, le laboratoire permet d'éliminer sans discussion possible ces mêmes affections.

### I. — Chez le jeune enfant

1) *Le rachitisme carenciel* est le premier à éliminer. Nous avons vu au cours de notre étude, que rares sont les enfants dont le rachitisme vitamino-résistant se manifeste avant la première année, alors que le rachitisme banal débute très souvent dès le sixième mois, s'accompagnant d'une hypotonie musculaire importante.

Le retard de taille et l'hypophosphorémie sont parfois comparables au cours des deux affections, mais alors que 2 ou 3 ampoules de vitamine D suffisent à corriger ces troubles dans le rachitisme banal, elles restent sans effet sur un rachitisme vitamino-résistant. Il existe enfin, au cours de ce rachitisme carenciel, une hyperaminoacidurie importante qui n'existe pas, nous l'avons vu, au cours du rachitisme vitamino-résistant.

2) Il existe également d'autres rachitismes vitamino-résistants, mais qui, à l'inverse de celui qui nous intéresse, sont secondaires à une affection digestive. En effet, tout trouble portant sur l'absorption des graisses, donc de la vitamine D liposoluble ou du calcium, est réputée rachitigène. On peut donc observer des rachitismes au cours des fistules biliaires, des ictères chroniques par rétention, des résections étendues du grêle, des syndromes cœliaques et de la mucoviscidose.

Cependant, il faut faire deux remarques : le rachitisme est relativement rare et peu intense dans ces affections, et spécialement au cours de la maladie cœliaque et de la mucoviscidose. Ceci semble dû, surtout, au fait que ces maladies entraînent un

notable ralentissement de croissance. De toute façon, ces rachitismes guérissent assez rapidement, lorsque la vitamine D est prescrite par voie parentérale.

Parallèlement, Gersten Berger a décrit pour la première fois en 1933, le rachitisme hépatique au cours des cirrhoses infantiles. Il semble logique d'invoquer à ce propos, à côté du facteur rétention biliaire, qui n'est qu'inconstamment retrouvé, une insuffisance hépato-cellulaire, qui pourrait être responsable d'un trouble du métabolisme intime de la vitamine D.

3) Nous ne nous étendrons pas sur le syndrome de De Toni, Debré, Fanconi, qui entraîne, lui aussi, un nanisme avec rachitisme vitamino-résistant ; mais sur le plan biologique, ce syndrome s'accompagne toujours d'un diabète rénal gluco-phosphato-aminé, d'une albuminurie discrète, d'une réserve alcaline abaissée. La calciurie, d'autre part, est très élevée.

4) *Le syndrome de Lowe* réalise lui aussi un rachitisme, mais qui s'associe, comme le syndrome de De Toni, Debré, Fanconi, à une néphropathie tubulaire complexe avec albuminurie, glycosurie intermittente, acidose hyperchlorémique, hypophosphatémie et trouble de l'ammoniogénèse. L'amino-acidurie est importante. Il existe d'autre part une arriération mentale et une cataracte bilatérale avec glaucome.

5) *La cystinose* s'accompagne, dans la moitié des cas environ, d'un rachitisme résistant à la vitamine D. Mais on rencontre dans cette affection une instabilité de la courbe thermique, une hépatomégalie, plus rarement une photophobie. La polyurie est importante. L'hyperaminoacidurie est considérable.

L'examen oculaire à la lampe à fente met en évidence dans la conjonctive, et surtout dans la partie sous-épithéliale superficielle de la cornée, la surcharge cristalline qui se révèle sous forme d'une poussière brillante et également répartie, très caractéristique. Présence enfin, de cystine en cristaux dans le myélogramme et les biopsies ganglionnaires.

6) *L'aphosphatasie* se traduit par l'impossibilité pour l'organisme d'hydrolyser les esters phosphoriques sériques et de libérer ainsi les ions phosphatés nécessaires aux processus de l'ossification. Elle est caractérisée cliniquement par des lésions de rachitisme grave, auxquelles s'ajoutent des signes d'insuffisance rénale et de néphrocalcinose.

Sur le plan biologique, la phosphorémie est plutôt élevée. Les phosphatases alcalines ont un taux nul ou très bas. Il existe, en dehors des signes d'insuffisance rénale, une forte élimination urinaire de phospho-éthanolamine.

## II. — Au cours de la deuxième enfance

1) Dans le rachitisme vitamino-résistant, il y a essentiellement des modifications du cartilage lui-même. Cependant, il peut simuler certaines chondrodystrophies, où prédominent les troubles portant sur les processus du développement osseux :

### a) *L'achondroplasie.*

Elle s'accompagne d'un nanisme avec brièveté des membres. Mais les courbures des membres inférieurs sont minimales ou inexistantes. Elle s'accompagne de déformations de la face et du crâne et ne comporte aucun trouble métabolique.

### b) *La dyschondrostéose.*

Le nanisme est moins important et n'est souvent diagnostiqué qu'à la puberté. Il existe des déformations des poignets et un raccourcissement du segment moyen des membres. La phosphorémie est normale.

### c) *La maladie de Morquio.*

Son diagnostic est habituellement aisé. L'examen clinique et surtout l'étude radiologique du rachis dorso-lombaire de profil permettent en effet d'éliminer facilement, chez le jeune enfant, le rachitisme ou le myxœdème. Chez le grand enfant, le rachitisme vitamino-résistant est écarté par l'étude du métabolisme phospho-calcique.

### d) *La dysostose métabysaire.*

Dans sa forme de Schmid surtout, elle peut être confondue avec le rachitisme vitamino-résistant. Mais l'étude du chimisme sanguin permet la distinction. De plus, les doses massives de vitamine D sont totalement inefficaces sur la dysostose métabysaire.

2) Nous voyons donc que pour éliminer une affection osseuse, il faut d'abord reconnaître le rachitisme. Mais pendant la seconde enfance, des lésions rénales peuvent provoquer un syndrome avec rachitisme ; c'est le cas de l'acidose tubulaire d'Albright et des néphropathies glomérulaires chroniques.

a) *L'acidose tubulaire d'Albright.*

La maladie se traduit par une acidose hyperchlorémique et hypokaliémique. Cliniquement, le rachitisme peut être isolé. Mais le syndrome rénal comprend une soif vive avec polyurie, trouble de la concentration urinaire avec pH très élevé (7 ou 7,5) ; enfin une calciurie très élevée entraînant en règle générale une néphrocalcinose et une lithiase urinaire. La surcharge en chlorure d'ammonium représente le test essentiel du diagnostic.

b) *L'insuffisance rénale globale.*

Elle peut provoquer une ostéodystrophie, longtemps considérée comme un rachitisme tardif. Ces ostéodystrophies s'observent essentiellement dans la néphrosclérose congénitale des reins, les pyélonéphrites secondaires aux malformations des voies excrétrices, les glomérulo-néphrites chroniques.

L'imperméabilité du filtre glomérulaire entraîne, indépendamment d'une acidose métabolique, une hyperphosphorémie. Celle-ci provoque à son tour une excrétion intestinale accrue de calcium, et de ce fait une hypocalcémie.

Du point de vue biologique, la discrimination avec le rachitisme vitamino-résistant hypophosphorémique peut donc être rapidement faite.

## ETIOPATHOGENIE

D'après les cas que nous avons rapportés, il ne semble pas y avoir de prédisposition à la maladie pour un sexe ou l'autre, puisqu'elle comporte 22 garçons et 22 filles (le sexe des 2 cas de Christensen, rapportés par Freeman, n'étant pas précisé).

Les publications américaines, scandinaves et allemandes sont les plus nombreuses. Cependant, il nous semble difficile de retenir un facteur racial prédisposant, Dancaster publiant lui-même le cas de 4 enfants noirs et de leur mère.

Par contre, la nature héréditaire de l'hypophosphorémie semble plus certaine. Pedersen en effet rapporte les cas de 25 enfants dont 16, issus de 10 familles, avaient un ascendant direct atteint de rachitisme vitamino-résistant. Parmi les cas que nous rapportons, 14 enfants avaient un parent atteint (13 fois la mère et 1 fois le père). Christensen rapporte un rachitisme vitamino-résistant chez un enfant, son père, sa mère et un frère de la mère. Baagoe a également diagnostiqué un cas familial identique où 5 frères et sœurs, leur mère, un frère et une sœur de celle-ci présentaient la même maladie. Pour l'ensemble des cas familiaux que nous rapportons, il ne semble pas que du point de vue clinique, radiologique ou biologique, le rachitisme vitamino-résistant soit différent de celui observé chez les sujets où l'affection paraît sporadique. Il faut cependant mentionner que pour ces cas familiaux, le traitement a généralement nécessité des doses supérieures ou égales à 200.000 unités de vitamine D. Avec de telles doses, l'évolution ne paraît pas plus prolongée que pour les cas sporadiques.

Selon Royer, le rachitisme vitamino-résistant se transmet comme un gène autosomique dominant, et atteint les deux sexes. Les sujets atteints sont hétérozygotes. Certains cas paraissent sporadiques. Ils dépendent probablement parfois de mutations dont le taux n'est pas fixé. Il est probable que dans d'autres cas, un des parents se comporte comme un porteur sain de

la tare : le taux de la phosphorémie pourrait être dans ce cas le seul témoin de la maladie.

Comme nous l'exposons au début de ce travail, la pathogénie du rachitisme vitamino-résistant n'est pas encore connue avec certitude.

De l'étude que nous venons de faire, nous pouvons conclure :

— Qu'il n'existe pas de diabète rénal phosphaté, les épreuves biologiques ayant montré la parfaite souplesse rénale.

— Il existe, en dehors de tout traitement, un déficit considérable en calcium dont l'élimination fécale est extraordinairement élevée.

— Le défaut d'absorption intestinale du calcium entraîne une réaction parathyroïdienne secondaire, réaction qui inhibe la réabsorption tubulaire des phosphates. La perfusion calcique, en bloquant l'activité parathyroïdienne, fait apparaître un T.R.P. normal.

— Il ne s'agit pas d'un trouble de l'absorption intestinale de la vitamine D, puisque le rachitisme reste résistant après son injection parentérale et puisque les dosages sanguins pratiqués chez le jeune enfant ont montré une concentration en vitamine D plus de 20 fois supérieure à la normale (Bakwin).

Seule évidemment la conception de Fanconi, selon laquelle il existe un diabète rénal phosphaté, peut expliquer la persistance de l'hypophosphorémie, mais il semble difficile en regard des bilans pratiqués de retenir cette hypothèse.

## TRAITEMENT

### 1. — La vitamine D

Elle constitue la thérapeutique actuelle la plus efficace. Cependant, comme l'indique l'affection, il est nécessaire de l'utiliser à des doses qui sont rarement inférieures à 100.000 unités par jour.

Ce traitement à la vitamine D doit être entrepris le plus tôt possible. Son but, du point de vue clinique, doit tendre à prévenir la progression ou l'aggravation des déformations pré-existantes. Selon Gregersen, passé l'âge de 3 ou 4 ans, âge où souvent la maladie n'est pas encore reconnue, les déformations osseuses peuvent être considérées comme irréversibles. A ce stade, la vitamine D restera donc sans action sur la courbure des membres.

On peut sans doute rapprocher ce phénomène de la constatation que nous avons pu faire (tableau 1), à savoir que la vitamine D n'a pratiquement pas d'action sur la croissance ; ces enfants, même soumis à un traitement précoce, conservent un important retard de taille. Déformations et nanisme étant peu influencés par la vitamine D, il en résulte que ces malades conservent cette morphologie particulière dont nous avons parlé plus haut.

Quant à l'action de la vitamine D sur les signes biologiques, elle retient particulièrement l'attention de tous les auteurs. Nous ne reviendrons pas sur l'action évidente de la vitamine D relative aux chiffres de l'élimination calcique, fécale et urinaire. Les discordances sont plus nombreuses quand on touche aux valeurs de la phosphorémie. Dancaster cite des cas où des doses de 400.000 unités par jour restent sans effet, et il faut atteindre 1.000.000 d'unités pour voir le chiffre de la phosphorémie dépasser 50 mg %. Fanconi observe les mêmes résultats. Wimberg, Carlgren, Gregersen, par contre, obtiennent une amélioration rapide avec des doses de 200.000 à 400.000 unités

par jour, la phosphorémie s'élevant à des chiffres proches de 40 mg ‰. Quelquefois, des doses de 100.000 unités suffisent pour obtenir une élévation notable du phosphore sanguin. Personnellement, la phosphorémie du cas que nous suivons est passée de 18 à 21 mg ‰ (avec maximum à 31 mg ‰) en quatre ans de traitement avec 100.000 unités par jour.

On ne peut pas fixer une dose thérapeutique unique de vitamine D : il existe vraisemblablement de nombreux degrés de gravité dans le rachitisme vitamino-résistant.

Le rôle essentiel de la vitamino-thérapie reste son action sur la fixation calcique et les modifications épiphysaires. A l'heure actuelle, avec la seule vitamine D, l'amélioration clinique et radiologique surtout des signes de rachitisme reste le seul test de guérison — ou plus exactement de stabilisation — du rachitisme vitamino-résistant, beaucoup plus que l'élévation du taux de la phosphorémie. C'est la progression de cette amélioration radiologique qui doit guider la thérapeutique, les chiffres de la phosphorémie ne traduisant que très infidèlement l'aggravation ou la stabilisation.

La durée du traitement reste difficile à fixer ; il semble qu'il faille le poursuivre au moins jusqu'à la fin de la croissance pour limiter les déformations surtout. De toute façon, il doit être poursuivi de façon assidue. Nous en voulons pour preuve le nombre très important de rechutes observées quand ce traitement est interrompu avant la fin normale de la croissance.

Il est intéressant, d'autre part, de signaler la parfaite tolérance de doses massives de vitamine D. Les accidents sont rares. Ce sont des accidents d'hypercalcémie avec hypercalciurie et hyperazotémie qui se manifestent le plus souvent par des nausées, des vomissements, une polydypsie et une perte de poids. Il faut alors interrompre le traitement vitaminé, sous peine de voir survenir des accidents plus graves avec hématuries et lithiase rénale. Cela a pour conséquence qu'il faudra interrompre la vitamine D quelque temps à l'avance, chaque fois qu'il sera pratiqué une ostéotomie, traitement qui ne sera repris qu'au moins 2 mois après l'intervention.

## 2. — Le citrate de soude et l'acide citrique

L'expérience prouve que leur effet thérapeutique est nul dans le rachitisme vitamino-résistant. Il semble donc qu'il faille l'éliminer du traitement de cette affection.

3. — D. Fraser (*Amer. Journ. of dis. of child.*, oct. 1958, 96, n° 4, p. 160) a préconisé l'utilisation d'une solution isotonique de phosphate de sodium par voie intra-veineuse ou orale. Dans 2 cas, les résultats expérimentaux sont satisfaisants. Cette solution entraîne une élévation de la phosphorémie et a une action rapide sur l'aspect radiologique des lésions. Cependant, une telle thérapeutique présente de grandes difficultés d'application pratique.

## 4. — Les ostéotomies

Elles constituent un geste palliateur qu'il est très souvent utile de réaliser. Comme cela s'est produit dans notre cas qui a subi 3 interventions, chaque fois bilatérales, le nanisme n'a pas été modifié, de même que la phosphorémie ; mais à la suite de ces interventions, cette enfant peut mener une vie normale et se déplacer d'une façon très satisfaisante. Sur les 35 cas qu'il a observés, Pedersen a pratiqué 122 ostéotomies.

En tenant compte par conséquent des précautions thérapeutiques relatives à la vitamine D, les ostéotomies de redressement constituent un appoint thérapeutique généralement très apprécié des malades handicapés par d'importantes déformations.



## CONCLUSIONS

1. — Après la publication d'un cas personnel typique de rachitisme vitamino-résistant hypophosphorémique, sans antécédents familiaux, nous analysons 45 observations de la littérature.

2. — De l'étude de ces 46 cas, il ressort que la maladie se caractérise par :

### Cliniquement

— Début entre 1 et 2 ans.

— Un nanisme important sur lequel la vitamine D est pratiquement sans effet.

— Une morphologie particulière avec courbure des membres inférieurs avec coxa vara, mais aussi des membres supérieurs, avec raccourcissement des segments proximaux.

— Anomalies cranio-faciales donnant à ces malades un aspect particulier : allongement antéro-postérieur du crâne, hypertélorisme, orientation antimongoloïde des fentes palpébrales.

— En principe il n'y a pas d'hypotonie musculaire, ni retard mental.

### Radiologiquement

— Les signes de rachitisme sont les plus importants, avec atteinte des cartilages de conjugaison prédominant aux poignets et aux genoux.

— Aspect particulier des métaphyses qui sont fréquemment élargies, avec une structure microgéodique en « nid d'abeilles ».

— Plus rarement, images fibro-kystiques de résorption osseuse et stries de Looser-Milkman.

## Biologiquement

L'hypophosphorémie prédomine, difficilement corrigée par la vitamine D ; l'excrétion fécale du calcium est anormalement accrue.

3. — L'évolution spontanée se fait vers l'aggravation du rachitisme et l'exagération de la courbure des membres, avec possibilités de fractures spontanées.

4. — Sous traitement vitaminé à fortes doses, le rachitisme s'améliore, les déformations persistent, le chiffre de la phosphorémie peut s'élever, la fuite du calcium par les selles se corrige. Mais il est nécessaire de maintenir le traitement pour obtenir une stabilisation. Les ostéotomies de redressement apportent un complément précieux à ces malades pour leur avenir fonctionnel.

5. — La pathogénie du rachitisme vitamino-résistant est incertaine. Il ne s'agit pas d'une maladie rénale ; il n'y a pas de diabète phosphaté. Seul le défaut d'absorption intestinale du calcium est un élément certain.

6. — Bien que de nombreux cas paraissent isolés, la maladie a indubitablement un caractère familial.

*Vu :*

*Le Doyen,*  
H. HERMANN.

*Vu :*

*Le Président de la Thèse,*  
JEUNE.

*Vu et permis d'imprimer :*

Lyon, le 30 Octobre 1961.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,  
P. LOUIS.

## BIBLIOGRAPHIE

- CALCAGNO, RUBIN. — *American Journal of dis. of child.*, vol. 100, n° 5, nov. 1960, p. 104-716.
- CALGREN. — *Acta pædiatrica*, vol. 35, fasc. 4, 1948, p. 367.
- CAMERER. — *Exc. Méd.*, vol. 3, n° 11, nov. 1949, p. 555.
- CORBEEL. — *Acta pædiatrica belgica*, vol. 14, fasc. 2, 1960, p. 99.
- DANCASTER, JACKSON. — *Archives of dis. in Childhood*, vol. 34, n° 177, oct. 1959, p. 383.
- DONOVAN, Mc CUNE. — *Amer. Journ. of dis. of child.*, vol. 77, janv. 1949, n° 1, p. 112.
- ENGLESON. — *Acta pædiatrica*, vol. 38, 1949, p. 135.
- FANCONI, GIRARDET. — *Helv. Pæd. Acta*, vol. 7, fasc. 1, mars 1952, p. 14.
- FRASER. — *Amer. Journ. of dis. of child.*, vol. 96, oct. 1958, n° 4, p. 460.  
— *Helv. Pæd. Acta*, vol. 14, fasc. 5-6, déc. 1959, p. 497.
- FREEMAN, DUNSKY. — *Amer. Journ. of dis. of child.*, vol. 79, n° 3, mars 1950, p. 409.
- FROMM, ROCA, FIDELÉFF, HECKER, LYNCH. — *The Journal of pæd.*, vol. 54, n° 2, févr. 1959, p. 185.
- GREGERSEN. — *Acta Pædiatrica*, vol. 44, n° 5, sept. 1955, p. 491.
- IMMERSLUND. — *Acta pædiatrica*, vol. 40, n° 5, sept. 1951, p. 449.
- LAMY, ROYER et FRÉZAL. — *Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant*, 1959. Le rachitisme vitamino-résistant, p. 114.
- LAMY et MAROTEAUX. — *Les chondrodystrophies génotypiques*, 1960.
- LUSSY. — *Annales pædiatrici*, 1946, 166, p. 11.
- OCHSE. — *Annales pædiatrici*, 172, 139, mars 1949.
- PEDERSEN, Mc CARROLL. — *The Journ. of Bone and joint Surgery*, 1951, 33 A, n° 1, p. 203.
- POLONOWSKI et COLIN. — 16<sup>e</sup> Congrès des pédiatres de langue française, 2 juillet 1957.
- RUPP, SWOBODA. — *Helv. pæd. acta*, vol. 10, fasc. 1-2, mai 1955, p. 135.  
— *Helv. pæd. acta*, vol. 9, fasc. 3, juillet 1954, p. 249.

- ROYER et PRADER. — 16<sup>e</sup> Congrès des pédiatres de langue française, 2 juillet 1957, p. 295.
- ROYER, LESTRADÉT, FRÉDÉRICH, A.M. DARTOIS. — *Arch. franç. de péd.*, tome XVIII, n° 1, 1961, p. 41.
- SCHMUZIGER. — *Helv. pæd. acta*, vol. 8, fasc. 3, juin 1953, p. 276.
- SEIGE. — *Kinderarztliche Praxis*, oct. 1951, Heft 10, p. 449.
- STEENDIJK. — *Acta pædiatrica*, vol. 49, n° 5, sept. 1960, p. 609.
- WALLGREN. — *Exc. Méd.*, vol. 5, n° 9, sept. 1951, p. 448.
- WIMBERG, BERGSTRAND, ENGFELDT, ZETTERSTRÖM. — *Acta pædiatrica*, vol. 43, juillet 1954, n° 4, p. 347.
- WINTERS, Mc FALLS, GRAHAM. — *Helv. pæd. acta*, vol. 14, fasc. 5-6, déc. 1959, p. 533.
- *Pédiatrics*, vol. 25, n° 6, juin 1960, p. 958.
- WOOLEY. — *Exc. Méd.*, vol. 3, n° 2, févr. 1949, p. 76.
- ZETTERSTRÖM. — *Helv. pæd. acta*, vol. 10, fasc. 1-2, mai 1955, p. 148.



